Aus der Medizinischen Universitäts-Tierklinik München.
(Vorstand: Prof. Dr. J. Nörr.)

Der Einfluss von Digitalis und Strophantin im Elektrokardiogramm des Rindes mit Untersuchungen zur Klärung der Natur der darin auftretenden Strecke h.

Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von

Ernst Mayer
approb. Tierarzt
aus Röthenbach.

München
Buchdruckerei W. Hohenhaus, Kreittmayrstraße 32
1938

Aus der Medizinischen Universitäts-Tierklinik München.
(Vorstand: Prof. Dr. J. Nörr.)

Der Einfluss von Digitalis und Strophantin im Elektrokardiogramm des Rindes mit Untersuchungen zur Klärung der Natur der darin auftretenden Strecke h.

Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von

Ernst Mayer
approb. Tierarzt
aus Röthenbach.

München
Buchdruckerei W. Hohenhaus, Kreittmayrstraße 32
1938

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Referent: Prof. Dr. Nörr.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Einleitung.

Seit knapp 30 Jahren ist die Elektrokardiographie in der praktischen Medizin eingeführt und wurde damals bald darauf durch Nörr auch in die Veterinärmedizin eingeführt. Im Gegensatz zur Medizin, wo diese neue klinische Methode allmählich immer weitere Kreise umfaßte, von Kliniken und den Spezialisten nicht mehr wegzudenken ist, ja selbst der Praktiker sie nicht mehr entbehren möchte, blieb es in der Tiermedizin mehr oder weniger ein Privileg einzelner Kliniken, sich damit zu befassen, während sie dem eigentlichen Praktiker, hauptsächlich aus technisch-wirtschaftlichen Gründen, mehr oder weniger verschlossen blieb. Dies ist umso bedauerlicher, als ihr damit eine Fülle interessanter Beobachtungen und Fälle, eine Auslese forschender Kräfte verloren geht, die sie in ihrem vielgestaltigen Gebiet auch in dieser Richtung so nötig hätte; befaßt sie sich doch, nicht wie ihre größere Schwester nur mit einer Individualgruppe, eben dem Menschen, sondern mit einer Vielzahl von Tierarten, unter denen bereits die gewöhnlichen Haustiere eine stattliche Gruppe darstellen.

Durch eingehende Arbeiten an der Münchener Medizinischen Tierklinik wurden im Laufe der letzten Jahre Elektrokardiogramme der verschiedensten Tierarten ausgelegt und wissenschaftlich bearbeitet. Jedoch ist in manchen Punkten die wissenschaftliche Basis des normalen Elektrokardiogramms bei den einzelnen Haustieren noch nicht in allen Einzelheiten gefestigt und klar gestellt und manche Deutungen im Elektrokardiogramm einer Tierart sind noch hypothetischer Natur.

Dies gilt auch für die Auslegung einzelner Abschnitte im Rinder-Elektrokardiogramm; hier war bis jetzt die Zugehörigkeit der aufsteigenden Strecke h ungeklärt, und man wußte nicht, ist sie dem Kammer- oder Vorhofkomplex zuzuzählen. Um in diese Angelegenheit Licht zu bringen, beauftragte mich Herr Professor Dr. J. Nörr mit dem Studium und der Lösung dieser Materie. Gleichzeitig damit wurde mir zur Aufgabe gemacht, den Einfluß minimaler und maximaler Dosen Digitalis und Strophantin im Elektrokardiogramm des Rindes festzulegen, eine Aufgabe, die sich mit der Lösung des ersten Teils meiner Arbeit weitgehend verbinden läßt, ja, diesem in gewisser Richtung sogar den Grund zur Lösung legt.

Allgemeine Betrachtung.

Ehe ich zur Bearbeitung meines Themas übergehe, will ich noch kurz einiges über die Meinungen und Einstellungen maßgebender Autoren auf dem Gebiete der Rinderelektrokardiographie anführen und gleichzeitig über den Stand der heutigen Digitalisforschung nach den Forschungsergebnissen berichten.

a) Über das Rinder-Elektrokardiogramm.

Nörr, der sich als erster mit dem Elektrokardiogramm des Rindes befaßte, wies bereits in seinen Arbeiten darüber auf die charakteristische Besonderheit der absteigenden Kammerschwankung J hin; er bezeichnete dies geradezu als Typ des Rinder-Ekgs. Gleichzeitig damit beobachtete er darin als zweites Charakteristikum das konstante Ansteigen der Strecke h; er erklärte sich dies damit, daß die Erregungsleitung in der Muskulatur des Hiss'schen Bündels einen Aktionsstrom bedingt, hinreichend groß, um während der Überleitung des Galvanometersystems das Galvanometersystem nicht in der sonst beobachteten Gleichgewichtslage bleiben zu lassen; besonders typisch hat er dieses

Phänomen im Ekg. des Kalbes zu sehen bekommen. Vermutlich hängen diese Unterschiede auch mit dem anderen Bau des Reizleitungssystems beim Rind zusammen; hat doch Meessen beim Kalb festgestellt, daß zwischen der rechten und linken Kammer keinerlei interventrikuläre Verbindung der Tawaraschenkel oder der Purkinje-Netze bestehen, und auch eine Verbindung vom oberen Teil des rechten wie auch linken Schenkels zur Septummuskulatur vollkommen fehlt.

Lautenschlager, ein Schüler Nörrs, unterscheidet zwei verschiedene Formen des Rinder Ekgs.: Typ I mit deutlich ausgeprägter monophasischer Nachschwankung und Typ II mit diphasischer Nachschwankung. Die jeweilige Form ist nach ihm für ein Tier individuell und kann nicht durch etwaige Veränderung des Ableitungsortes in den anderen Typ übergeführt werden.

b) Die Wirkung der Digitalis.

Was die Wirkungsintensität der Digitalisglykoside betrifft, so ist sie nach Seel von der Aufnahme, Bindung und Abbau der Digitaliskörper am Herzmuskel abhängig.

Straub gibt an, daß die Digitaliswirkung am Herzen im allgemeinen von sehr geringer Reversibilität ist.

Gros verlegt diese geringe Rückgängigmachung der Digitaliswirkung in die erste Phase der Reaktion des Giftes am Herzen, in der sich die Giftbindung durch das Herz noch sehr labil erhält; erst in der folgenden Phase (der sog. Fixationsphase nach Fischer), wird die Bindung sehr fest, irreversibel, die nach Schliomensum durch die Lipoidkörper des Herzens erfolgt, die die Fähigkeit haben mit Digitaliskörpern zu reagieren und zwar spezifisch, denn dieselben Fraktionen aus Lipoiden der Leber oder der Skelettmuskulatur haben keine derartige Affinität zu Digitalis. Fischer nimmt dabei an, daß diese Fixation eine Bindung chemischer Art darstellt, oder doch wenigstens von einem Prozeß chemischer Art begleitet wird.

Nach Romberg arbeitet das Herz unter dem Einfluß von Digitalisstoffen bei jeder Systole mit einem größeren Teil seiner Kraft als gewöhnlich, wobei gleichzeitig die diastolischen Füllungen wachsen. Das Herz verschafft sich, wie Edens erklärt, dieses Mehr an Kraft durch eine Verlängerung seiner Muskelfasern bezw. durch Vermehrung seiner Anfangsfüllung. Auf Grund von Beobachtungen Loewis soll dabei das Kalzium eine wesentliche Rolle spielen. Der Herzmuskel wird durch Digitalisstoffe für das die Kontraktion verstärkende Kalzium sensibilisiert.

Die Wirkung der Digitalissubstanzen ist aber nicht auf alle Teile des Herzens die gleiche (Straub). Die Vorhöfe sind für Digitalis im allgemeinen relativ unempfindlich. Die Digitoxinkonzentration, die den Ventrikel eben noch zum Stillstand bringt, ist am Vorhof nahezu unwirksam. Die Resorption von Digitalis durch den Vorhof ist zu diesem Zeitpunkt fast normal, während sie im Ventrikel durch den spezifischen Stillstand bereits abgebrochen wird, doch tritt nach dem Stillstand auch ihr Tod durch unmittelbare Schädigung ein. Dir Wirkungsstärke ist, wie Neukirch berichtet, für Digitalissubstanzen im allgemeinen nicht so sehr von der Konzentration abhängig, als vielmehr von der absoluten Glykosidmenge, die mit dem Blut durch das Herz kreist, da der Herzmuskel die Fähigkeit besitzt, diese Bestandteile dem Blut zu entziehen und in sich aufzuspeichern, und zwar mehr oder weniger irreversibel. Es besteht dabei eine Proportionalität der vom Herzen abgefangenen Glykosidmenge zu der Oberfläche des Endokards und des Koronargebiets. Wird jedoch, so erklärt Fischer, vom Herzen eine bestimmte Menge des wirksamen Glykosids am Herzen fixiert, so tritt tonischer Stillstand ein (das Herz stirbt ab), der nach Straub im allgemeinen ein endgültiger ist und durch Blausäureeinwirkung, nach Weiler durch Gegengifte, wie Coccain oder Kampher, vorübergehend aufgehoben werden kann. Gegen diese Gefahr hat die Natur das Herz dadurch einigermaßen geschützt, daß, wie Waese nachweist, ein Großteil der Digitalisglykoside extrakardial gehen. Hierzu sind alle

Organe, mit Ausnahme von Lungen und Blut imstande, woraus sich wieder die Tatsache erklärt, daß das zirkulierende Blut rasch glykosidfrei wird, denn die Körperorgane fangen die Glykosidmengen sofort quantitativ ab. Ein Digitaliskreislauf im Körper besteht also nicht.

Das Elektrokardiogramm des Rindes.

Das Ekg. des Rindes stellt eine Summe größerer und kleinerer, teils positiver, teils negativer Zacken, die nach der Kraus-Nikolai'schen Nomenklatur eine ganz bestimmte, eindeutige Bezeichnung gefunden haben, dar. Das Ekg. beginnt mit der A-Zacke, die den Ausdruck für den Aktionsstrom der Vorhofsystole darstellt, man bezeichnet sie deshalb als Vorhofschwankung. Sie erhebt sich beim Rind mit Beginn der Herzaktion aus der die Herzpause darstellenden isoelektrischen Linie des Ekg. zu einer flachen Welle mit gleichlangen Schenkeln, die nach Lautenschlager einen Winkel von etwa 70—90° einschließen und sich teils ein-, teils doppelgipflig darstellt, wobei letzteres jedoch nicht immer sehr deutlich zu sein braucht. Nach de Boer hängt diese teilweise auftretende Doppelgipfligkeit mit der doppelten Anlage des Sinusknotens zusammen. Die erste Erhebung der Doppelgipfligkeit besteht gerne nur in Form eines Knotens am aufsteigenden Schenkel von A und ist regelmäßig kleiner als die zweite; daneben beobachtet man häufig an der A-Schwankung eine leichtere oder stärkere Diphasie, wobei der erste Abschnitt in der Regel nach oben und die sich anschließende Phase nach abwärts gerichtet, also negativ ist. Im Durchschnitt hat A eine Dauer von etwa 0,1—0,12 sek.

Der Vorhofschwankung folgt die gerade für das Rind außerordentlich charakteristische 0,1 sek. anstehende Strecke h; sie steigt in der Regel unter einem Winkel von etwa 20—40° an, kann aber in manchen Fällen auch parallel zur isoelektrischen Linie verlaufen. Sie findet sich in jedem Rinder-Ekg. deutlich

ausgeprägt und nimmt stets ihren Beginn etwas unter der isoelektrischen Linie und zwar auch bei den Fällen, in denen sie dann parallel zur isoelektrischen Linie verläuft. Wodurch der Anstieg von h eigentlich verursacht wird, ist bis jetzt noch ungeklärt. Nach Angaben Nörrs scheint die Erregungsleitung im Hiss'schen Bündel beim Rind einen Aktionsstrom zu bedingen, der genügend groß ist, um in der Überleitungszeit den Faden des Galvanometers aus der Ruhelage zu bringen. Wohin sie eigentlich gehört, ob zum Vorhof oder zur Kammerrevolution, ist noch offen. Es liegt der Gedanke nahe, in der Strecke h eventuell eine zweite, der F-Zacke des Kammerkomplexes vergleichbare, zu A gehörende zweite, vielleicht einer Nachschwankung entsprechende Phase zu sehen, ähnlich wie eine solche Endschwankung von A unter besonderen Umständen bereits von Straub beim Frosch, von Samojloff bei Warmblüterherzen, von Boden am Menschenherzen beobachtet werden konnte. Vielleicht wird diese angelegte Endschwankung von A durch die einsetzende Kammeraktion gewissermaßen abgebremst bezw. von der Kammerschwankung überdeckt. Schließlich ließe sich, wenn auch mit weniger Wahrscheinlichkeit, annehmen, daß die Strecke h wenigstens teilweise noch der einsetzenden Kammeraktion zugehört, die hier beim Rind vielleicht einen langsam ansteigenden, nach Erreichung einer gewissen Größe plötzlich zu voller Stärke hochschnellenden Stromstoß bedingt.

Diese Strecke h leitet direkt zum eigentlichen Kammerteil des Rinder-Ekg. über, der ja den Ausdruck für den Aktionsstrom der Kammererregung darstellt. Sie läßt sich deutlich in zwei Teile gliedern: in eine Anfangs- und eine Endschwankung, die durch eine kurze, gegen die Endschwankung absteigende Linie verbunden sind. Die eigentliche Hauptschwankung J beginnt mit einem mehr oder weniger ausgeprägten, kurz nach oben gehenden Anschlag Ja, der übergangslos an den steil abfallenden Schenkel der Zacke J ansetzt, der an Größe den aufsteigenden Ast nicht ganz erreicht. Im ganzen gesehen, stellt J stets eine haarfeine, rein negative Zacke dar, die die übrigen Ausschläge des Ekg. in der Regel so überragt, daß sie als Hauptschwankung

des ganzen Ekg. sein Aussehen bestimmt. Nach Kahn ist diese große, ausgesprochen negative J-Zacke ein Charakteristikum aller großen Haustiere. Durchschnittlich läuft sie in 0,08—0,1 sek. ab, um dann in das Verbindungsstück JF überzugehen, das meist etwas absteigenden Charakter hat. Hier wie in der sich anschließenden F-Zacke lassen sich 2 gesonderte Typen des Ekg. unterscheiden: bei Typ I steigt JF schräg abwärts und zwar meist flacher als die Strecke JF von Typ II, die in einem Bogen nach unten zieht und dabei den absteigenden Schenkel der negativen Fa-Zacke bildet, der weniger steil ist als der rasch ansteigende Schenkel von Fa. Dieser letztere stellt in seinem oberen Abschnitt bereits den aufsteigenden Schenkel von F dar. Durchschnittlich verläuft JF in 0,2—0,3 sek.

Die ihr folgende F-Zacke, der Ausdruck des Stromverlaufs beim Abklingen des Erregungsvorganges in den Herzkammern (Garten und Sulze), fällt zeitlich etwa mit dem zweiten Herzton zusammen und weist im allgemeinen große Verschiedenheiten auf. Bei Typ I ist sie regelmäßig positiv, monophasisch und deutlich ausgeprägt und hat einen steiler ansteigenden als abfallenden Schenkel. Hinsichtlich ihrer Größe kann sie J gleichkommen, ja sogar übertreffen. Bei Typ II ist F meist sehr klein. Sein aufsteigender Anfangsteil wird durch den positiven Schenkel von Fa gebildet. Im allgemeinen gilt, daß F umso kleiner ist, je größer die Fa-Zacke (Lautenschlager); der Schluß der F-Zacke ist nicht immer scharf zu erkennen, weil sie manchmal ganz allmählich in die Grundlinie übergeht; Dauer etwa 0,07—0,12 sek.

Auf die Endschwankung F folgt die isoelektrische Strecke FA, die der Herzpause entspricht. Die Galvanometerseite ist in die Ruhelage zurückgekehrt.

Digitalis,

seine Wirkung auf das Herz und im Elektrokardiogramm.

1785 entdeckte Wittering in der Dig. purpurea, dem roten Fingerhut, einer heute noch in Westeuropa wild vorkommenden Scrophulariaceenart, ein wirksames Mittel gegen die Wassersucht. Im Laufe der Zeit wurde der Einfluß der Digitalis und ihrer Abkömmlinge, insbesondere durch die Verdienste von Schmiedeberg, Boehm und Traube auf das Herz klargestellt. Der Digitalisgruppe in seiner Wirksamkeit zuzuzählen ist das aus dem Strophantussamen (Pfeilgift) dargestellte Strophantin (1890 entdeckt), das in seinem Wirkungsmechanismus ganz dem der Digitaliskörper entspricht. Zum Kampf gegen die Herzschwäche stellen sie heute die bedeutendsten Mittel in der modernen Medizin dar, die es sich seit Jahrzehnten bereits angelegen sein läßt, ihre Wirkung am Herzmuskel und im Ekg. mehr und mehr zu klären.

Wir unterscheiden dabei zwei Stadien je nach Dosierung:

1. das therapeutische Stadium,
2. das toxische Stadium.

Das Hauptcharakteristikum des therapeutischen Stadiums besteht neben der tapischen Reizleitungsstörung durch Vagusreizung in einer deutlichen Steigerung der Herzleistung bei gleichzeitiger Pulsverlangsamung. Die Herzarbeit nimmt zu, jedoch ohne Steigerung der absoluten Herzkraft (Dreser, Gottlieb, Straub). Dabei tritt eine Beschleunigung und Verstärkung der systolischen Zusammenziehungen bei folgender vertiefter und verlängerter Diastole ein. Die Systole findet also bei kürzerer Anspannung und Austreibungszeit mit größerer Kraft statt und zeitigt bei größerer Füllung in der Diastole unter erhöhtem Druck ein größeres Schlagvolumen. Einfach erklärt: das Herz kontrahiert sich viel stärker und rascher als gewöhnlich, während gleich-

zeitig die Erschlaffung stärker ist und länger dauert. Doch füllt sich das Herz auch stärker. und so gelangt mit jeder Systole eine größere Blutmenge in den Körper als dies ohne Dig. der Fall wäre.

Die erhöhte Kraft verschafft sich das Herz durch Verlängerung seiner Muskelfasern, Erhöhung seiner Anfangsfüllung — es ist seine Reservekraft (Edens).

Neben diesen Wirkungen kann es im allerersten Stadium der Digitaliswirkung, dem sog. therapeutischen Stadium, zu einer Besserung der Reizleitung kommen, so daß auch die Zeit zwischen Vorhof und Kammerkontraktion verkürzt ist (von Egmonds). Das Vorhof-Kammerintervall wird also verkürzt. Dieselben kleinen Dosen können, und dies ist meist der Fall, aber auch bereits hemmend auf das Reizleitungssystem wirken und zwar durch direkte Reizung der Digitaliskörper auf das Vaguszentrum in der Medulla oblongata. Es besteht damit ein erhöhter Vagustonus, der seinerseits wieder hemmend auf die Reizleitung wirkt. Daneben kommt es aber auch durch direkte Digitaliswirkung am Herzen, außer der bereits früher erwähnten Verbesserung der Herzarbeit, zu einer Erschwerung der Überleitung vom Vorhof zur Kammer und zu einer Verbesserung derselben vom Sinus zum Vorhof, was sich in Verkürzung der Überleitungsdauer beim Sinusvorhofintervall und in Verlängerung des Intervalls geltend macht. Infolge Vagusreizung, wie auch durch die direkte Beeinflussung des Herzmuskels durch Digitalis, kommt es zu einer Verlangsamung der Herztätigkeit und damit zur Abnahme der Pulsfrequenz. Die Vaguswirkung am Herzen kann, sofern sie durch Digitalis bedingt ist, stets durch Atropin einerseits oder Vagusdurchschneidung andererseits aufgehoben werden. Die Vaguserregung mit der durch sie bedingten Hemmung der Reizleitung und Verlangsamung der Schlagfrequenz charakterisiert also die ganze therapeutische Phase und gegen sie tritt die direkte Digitaliswirkung am Herzmuskel selbst, soweit sie Erschwerung der Überleitung und Verlangsamung der Herzaktion betrifft, zurück. Ihre Wirkung manifestiert sich

in erster Linie mehr in Verbesserung der Herzarbeit und erst in zweiter in einer der Vagusreizung analogen Wirkung.

Durch die starke Verlangsamung kann es bereits im subtoxischen Stadium unter Umständen zu Herzblock kommen, der dadurch bedingt ist, daß durch die Reizleitungshemmung durch Digitalis, wie auch durch Vagusreizung einzelne Vorhofreize blockiert werden bezw. Vorhof und Kammer selbständig dissoziiert werden. Im allgemeinen ist dies jedoch in diesem Stadium ein seltenes Ereignis. Gesunde Individuen werden in der therapeutischen Phase in der Regel nur wenig beeinflußt und es ist klinisch meist nicht viel zu sehen. Elektrokardiographisch zeigten sich selten irgendwelche Veränderungen; höchstens leichte Veränderung der T-Zacke, die nach Simons und Nicolai wohl durch die erhöhte Herzfüllung bedingt wird.

Das toxische Stadium.

Bei zunehmender Vergiftung erreichen wir langsam das toxische Stadium. Die in der therapeutischen Phase charakteristische Vaguswirkung tritt mehr und mehr zurück und die direkte Digitaliswirkung kommt zunehmend zur Geltung. Dabei finden wir allmählich Veränderung der Herztätigkeit im Sinne einer Verminderung der Herzleistung. Dieses Stadium wird durch weitgehende Hemmung der Reizbarkeit und damit durch Verlängerung der Reizbildungsperiode im Sinusknoten eingeleitet und findet in ausgesprochener Bradykardie im Ekg. seinen Ausdruck. Diese Verlangsamung ist weiter dadurch bedingt, daß durch elektive Wirkung der Digitaliskörper die Überleitung vom Sinus über die Vorhöfe zu den Kammern weitgehend erschwert ist, verlängert, ja in den späteren Phasen der Vergiftung teilweise oder ganz unterbrochen wird. Von einem gewissen Grad der Verzögerung an wird der Ventrikelrhythmus völlig unabhängig vom Vorhofrhythmus und bleibt es dann bis zum Tod. Ursächlich dafür anzusprechen ist die Reizung und spätere Schädigung des Reizleitungssystems durch die Digitalissubstanzen. Es erkrankt und läßt histologisch deut-

lich entzündliche Veränderungen feststellen. Das Einsetzen solcher Reizerscheinungen beantwortet das Herz mit einer starken Verlangsamung seiner Tätigkeit bei regelrechtem Ablauf der einzelnen Herzaktionen. Der Puls sinkt also noch stärker als im therapeutischen Stadium, bleibt aber noch regelmäßig und zeigt erst in den folgenden Phasen der Vergiftung Unregelmäßigkeiten, entsprechend den Vorgängen am Herzen. Gegen die Mitte des toxischen Stadiums kann es unter dem direkten Einfluß der Digitaliskörper zu einer frequenten Reizung der Vorhöfe kommen; sie beginnen zu flattern und zu flimmern. Die an sich gehemmte Reizleitung ist natürlich nicht imstande, diese Vielzahl (200—300 min.) der Reize vom Vorhof der Kammer weiterzuleiten. Sie läßt nur einen Teil derselben durch, wodurch natürlich partielle Dissoziation zustandekommt neben stets mehr oder weniger unregelmäßiger Kammeraktion. Der Ausdruck dieser Vorgänge besteht in einer ganz abnorm gesteigerten Bradykardie.

Weiter gehend kommt es unter gesteigerter Digitaliseinwirkung infolge abnormer Reizbildung zu tiefgreifenden Rhythmusstörungen. Die Ursache liegt in der erregenden Wirkung der Fingerhutglykoside auf die dem Sinusknoten untergeordneten Zentren, die dadurch aktiviert und zum Eingreifen veranlaßt werden. Die Reize für die Kammer können also in diesem Stadium außer von ihrem normalen Ausgangspunkt, dem Sinusknoten, auch von diesen niederen Zentren ausgehen und zwar seltener vom Aschoff-Tawara'schen Knoten, was gleichzeitige Systole von Vorhof und Kammer veranlassen würde, als vielmehr von den sog. tertiären Zentren, die in der Kammer selbst liegen. Ihr Eingreifen führt am Herzen zu Extrasystolen, oft in Form der Bigeminie und ihre Überreizung, besonders durch Strophantine, kann die Kammern ganz in ihre Abhängigkeit geraten lassen und zu frequenter Extrasystolie, selbst Kammertachykardie Anlaß geben. Im ganzen wird die Tätigkeit des Herzens im toxischen Stadium mehr und mehr unregelmäßig. Die Herzarbeit verschlechtert sich. Die Diastole nimmt ab und der

Ventrikel vermag nicht mehr soviel Blut aufzunehmen, es aber auch nicht ganz mehr zu entleeren und es kommt gegen das letale Stadium zu zum Zustand der sog. Herzperistaltik. In späteren Phasen der Vergiftung kommt es durch Überleitungserschwerung bezw. Teil- oder Total-Blockierung infolge Schädigung des Reizleitungssystems zum Ausfallen einzelner Ventrikelschläge von bestimmter Periodizität oder zum vollkommenen Auseinanderfallen der koordinierten Tätigkeit von Vorhof und Ventrikel und damit zur totalen Dissoziation mit extremer Verlangsamung der Herztätigkeit. Der Vagus hat zu diesem Zeitpunkt seinen hemmenden Einfluß auf das Herz mehr oder weniger verloren. Er ist nicht gelähmt, wie aus seiner noch bestehenden hemmenden Funktion der Atmung hervorgeht, es ist vielmehr so, daß das Erfolgsorgan, also der Herzmuskel, seine Hemmbarkeit für Reize infolge extremer Vergiftung verloren hat, d. h. unerregbar geworden ist. Anders bei den Vorhöfen; diese sind in diesem Stadium besonders hemmungsempfindlich geworden; sie arbeiten langsam und streng rhythmisch, was die Entstehung einer unabhängigen Ventrikelautomatie noch begünstigt (Straub). Die Dissoziation kann bei diesen hohen Dosen selbst die beiden Kammern erfassen, wobei jedoch zu berücksichtigen ist, daß hier die Widerstände auch ungleich größer sind als im rechten.

Das letale Stadium.

In diesem letzten Stadium der Vergiftung kommt es zu weitgehender Rhythmusbeschleunigung und der Zustand verläuft dann stets tödlich. Die Verschnellerung der Herzaktion geht mit dauernd zunehmender Abnahme der diastolischen Erschlaffung einher. Die Diastole wird immer kleiner und verschwindet ganz allmählich. Es bleibt, wie sich Straub ausdrückt, ein Kontraktionsrückstand, der sich mit jeder Kontraktion vergrößert. Die Frequenz der Herzkontraktion steigert sich dabei immer mehr und erreicht Frequenzen bis 200/min. Sie entstehen

meist durch Häufung von Extrasystolen, ein Vorgang, der dann in Kammertachykardie übergeht, oder durch unmittelbar aus dem Block hervorgehendem Kammerflimmern. Zuletzt bleibt das Herz in ausgesprochener Kontrakturstellung blutleer stehen. Es ist systolischer, besser gesagt tonischer Stillstand eingetreten. Es erfolgt keine Diastole mehr, sondern es bleibt dauernd Verkürzung bestehen, ein für Digitalisvergiftung ganz charakteristischer Endzustand, der im allgemeinen irreversibel ist. Es erfolgt im Ventrikel keine Erregung mehr und damit auch kein meßbarer, nach außen ableitbarer Aktionsstrom; das Herz ist tot. Die Vorhöfe schlagen strotzend mit Blut noch einige Zeit weiter, um dann bald durch unmittelbare Schädigung in Diastole stillzustehen.

Die pharmakologische Wirkung der Digitaliskörper.

Das Auftreten der oben beschriebenen, ungewöhnlichen Digitaliswirkung beruht auf der Eigenschaft aller Digitaliskörper, mit dem Herzmuskel in Reaktion zu treten, eine feste Bindung einzugehen, die sich durch eine typische, langanhaltende Wirkung und sehr langsame Ausscheidung charakterisiert; nach Schliomensum sind es wahrscheinlich gewisse Lipoide des Herzens (Phosphatide), die die Fähigkeit besitzen, spezifisch mit Digitalis zu reagieren. Am Herzen selbst erfolgt, wie Fischer in den letzten Jahren einwandfrei festgestellt hat, die Aufnahme der Digitaliskörper in 3 Phasen:

1. Membranphase. Sie dauert nur ganz kurze Zeit (etwa 10 sek.) und stellt wahrscheinlich den Zustand dar, in welchem das Glykosid in die Muskelstellen eindringt.

2. Fixationsphase. In ihr findet die irreversible Bindung der Fingerhutglykoside statt, wobei eine ganz bestimmte Mindestmenge gebunden werden muß, damit in der 3. Phase überhaupt eine Wirkung auftritt. Diese Menge ist im allgemeinen, un-

abhängig von der Konzentration, stets die gleiche. Die Bindung an Menge ist im allgemeinen abhängig von der Größe der inneren Oberfläche des Herzens und des Koronarkreislaufs, von der Konzentration des jeweiligen Präparats und von der Zeit. Ihre Intensität läuft parallel mit der jeweiligen Herztätigkeit (Weizäcker). Dabei scheint der Fixationsvorgang als solcher ungiftig zu sein.

3. Wirkungsphase. Hier tritt nach erfolgter Bindung die eigentliche Wirkung auf. Die Fixation braucht damit aber noch nicht abgeschlossen zu sein.

Die Wirkungsstärke der einzelnen Digitalisstoffe ist in der Regel sehr verschieden. Sie ist abhängig von ihrer Aufnahme, Bindung und dem endlichen Abbau im Organismus. Je fester im allgemeinen die Bindung erfolgt, umso langsamer ist auch die Ausscheidung und umso nachhaltiger auch die Wirkung auf den Herzmuskel. Die Digitalisstoffe werden vom Herzen in wirksamer Form gespeichert und irreversibel gebunden, d. h. es gelingt nicht mehr, sie aus dem Herzen freizumachen. Diese Anhäufung erreicht Konzentrationen, die etwa 10—20 mal höher sind als die Digitaliskonzentration des Blutes. Es können dabei Mengen gespeichert werden, die über das erträgliche Maß gehen und damit zu den oben beschriebenen Vergiftungserscheinungen führen. Diese Kumulation ist allen Digitaliskörpern eigen und ohne sie gibt es keine Digitaliswirkung, jedoch besitzen die einzelnen Präparate des roten Fingerhutes und der ihm zuzuzählenden Gruppen diese Fähigkeit in sehr verschiedenem Maße. Am stärksten ist sie bei Digitalis selbst und hier besonders wieder bei Digitoxin, da hier die Bindung eine sehr feste ist, während sie bei Strophantin weitaus geringer auftritt. Dieses wird wohl vom Herzen in etwa demselben Verhältnis gebunden, wie es im Blut vorhanden ist, aber auch ebenso rasch wieder abgebaut. Eine Kumulation findet hier also fast nicht statt und wenn, erst bei Erhöhung der Konzentration im Blut über die erträgliche Größe. Umgekehrt ist durch die inten-

sivere Bindung des Digitalis die Wirkung hier weniger von der Konzentration abhängig, als vielmehr von der absoluten Glykosidmenge. Die Empfindlichkeit der einzelnen Individuen für Digitalis schwankt in ziemlich weiten Grenzen, ja selbst innerhalb ein und desselben Organismus Regelmäßig sind mit Digitalis vorbehandelte Tiere durch die Kumulationswirkung mehrere Tage überempfindlich dafür, ein Zustand, der aber bald einer gewissen Gewöhnung Platz macht (Seel). Diese ist für die einzelnen Digitaliskörper im allgemeinen umso größer, je stärker ihre Kumulationswirkung ist, für Digitalis also stärker als für Strophantin.

Die Fähigkeit der Speicherung kommt aber nicht allein dem Herzen zu. Sie ist in ähnlichem Maße auch allen übrigen Organen des Körpers, außer den Lungen, eigen. Nur ist die Bindung hier keine so lang anhaltende und intensive. Die mit dem Blut zirkulierenden Digitalisglykoside werden rasch in den Kapillargebieten abgefangen und gebunden, aber die Hälfte fällt davon allein auf die Skelettmuskulatur und nur etwa 6% werden vom Herzen selbst gebunden. Das venöse Blut ist also bereits nach dem ersten Blutumlauf praktisch so ziemlich glykosidfrei. Dort im Körper wird die Digitalis dann auch für den Organismus unschädlich gemacht. Ob diese endliche Erholung aus der Digitaliswirkung Folge einer Störung des Verteilungsgleichgewichts im Organismus durch Ausscheidung ist oder durch Zerstörung der Glykoside erfolgt, ist noch unentschieden (Straub).

Arbeitsgang.

Wie aus der Einleitung hervorgeht, handelt es sich bei meiner Arbeit darum, die Natur der im Rinder-Ekg. ansteigenden Strecke h zu klären. Welcher Weg ist nun zur Lösung dieser Angelegenheit einzuschlagen?

Hier setzt eine Überlegung Nörrs ein, der sich sagte, daß es eine Möglichkeit geben muß, den Vorhof getrennt von der

Kammer einwandfrei zu untersuchen. Dabei kam er auf den Gedanken, daß der Vorhof durch Erzeugung von Überleitungsstörung studiert werden könnte, und er orientierte mich auch bei Überlassung des Themas eingehend in dieser Richtung. Seinem Gedankengang folgend, müßte also vor allem versucht werden, den Vorhofkomplex vollständig getrennt vom Kammerkomplex zu erhalten, sie im Ekg. vollkommen einwandfrei voneinander zu isolieren. Die Strecke h muß dann bei dem Teil in Erscheinung treten, dem sie zugehört, also entweder beim Vorhofkomplex und zwar am Ende der A-Zacke oder vor der Kammerschwankung J. Die Schwierigkeit liegt also nur in einer Trennung beider Teile. Eine Scheidung der Vorhofschwankung vom Kammerkomplex findet im Ekg. aber nur unter den Bedingungen einer partiellen oder totalen AV-Dissoziation statt. Im ersten Fall werden einzelne Reize vom Vorhof aus infolge Störung der Reizleitung oder Reizbarkeit der Ventrikel nicht mit einer Kammeraktion beantwortet, die Ventrikelsystole fällt damit aus. Im Ekg. ist also nur die Vorhofzacke zu finden, während die Kammerzacke fehlt. Unter der Annahme, daß h den aufsteigenden Schenkel einer durch die einsetzende Kammerschwankung überdeckten Vorhofendschwankung bildet, müßte mit eingetretenem Block diese vollständig vorhanden sein. Im zweiten Fall des totalen Blocks schlagen durch die gleichen Ursachen Vorhof und Kammer unabhängig voneinander. Vorhof und Kammer sind also durch einen Zwischenraum getrennt voneinander zu beobachten und eine sonst durch die Hauptschwankung eventuell überdeckte ab- oder aufsteigende Tendenz von h muß jetzt also ebenso wie oben direkt abzulesen sein. Herzblock kann nun experimentell durch verschiedene Ursachen erzeugt werden. Erstens physikalisch durch Abkühlen, Erwärmen, Zusammenhangstrennung im Reizleitungssystem und Sauerstoffmangel; zweitens toxisch durch Herzgifte, wie Digitalis, Muskarin, Veratrin, Nikotin und Physostigmin Für mich kam natürlich nur die letzte Gruppe in Betracht und hier wieder die Digitalis und das ihr zugehörige Strophantin, da ich ja. wie in der Ein-

leitung erwähnt wurde, ihre Wirkung auf das Ekg. des Rindes festzulegen hatte. Die beiden Aufgaben lassen sich also weitgehend miteinander verbinden.

Ich begann daher meine Versuche aus dem oben angeführten Grund mit geringen, sich allmählich im Laufe von Tagen und Wochen steigernden Dosen, die mir ermöglichten, die Wirkung der Digitalis bezw. des Strophantins in den einzelnen Phasen der Vergiftung im Ekg. festzustellen und zuletzt Herzblock zu erreichen, der mir die Untersuchung der Zugehörigkeit der Strecke h gestattete. Ich war mir dabei von vorneherein im klaren, eventuell mit der Unmöglichkeit rechnen zu müssen, überhaupt beim Rind experimentell Herzblock erzeugen zu können bezw. die Tiere ohne vorher erzeugten Herzblock dem letalen Stadium nahe zu bringen. Das Fehlen irgendwelcher zuverlässiger Angaben über eine toxische bezw. Todesdosis von Digitalis oder Strophantin beim Rind erschwerten mir naturgemäß diese Aufgabe, und ich mußte diese Punkte erst durch eigene Erfahrung im Laufe meiner Versuche herausfinden.

Wahl des Digitalispräparats und seine Verabreichung.

Bevor ich an die eigentlichen Versuche heranging, tauchten hinsichtlich der Versuchsanordnung einige Fragen auf, die noch zu beantworten waren.

In welcher Form, in Gestalt welchen Präparates wird Strophantin bezw. Digitalis gegeben, und welches ist die Applikation? Ich will hier nicht näher auf die Pharmakologie der Digitalisgruppe eingehen; ausführliches darüber findet sich in der einschlägigen Literatur. Ich möchte hier nur das für meine Versuche in Bezug auf das Rind allernotwendigste bringen.

Die Digitalisdroge wird in der Veterinärmedizin besonders in Form der Digitalisblätter bezw. des -infus verabreicht (per os). Beim Rind sind jedoch zu einer Wirksamkeit sehr hohe Dosen nötig, die leicht ohne Reaktion ertragen werden, ja oft direkt

versagen. Der Grund liegt nach Salvisberg darin, daß im Wiederkäuermagen die wirksamen Bestandteile der Digitalis, in einer Weise umgeformt, gebunden oder zerstört werden, daß sie für den Organismus der Wiederkäuer wirkungslos werden. Eine Verabreichung per os beim Rind ist also nicht vorteilhaft. Wird dagegen der Wiederkäuermagen ausgeschaltet, wobei natürlich auch die Verabreichung der Blätter hinfällig wird, und das Infus subcutan, intravenös oder intramuskulär appliziert, so reagiert das Herz der Wiederkäuer genau so wie das der übrigen Säuger. Da jedoch das Digitalisinfus stets frisch und steril bereitet werden muß, es außerdem bei Herstellung und folgendem Stehenlassen rasch an Wirksamkeit verliert, die Digitalisdroge in ihrer Wirksamkeit weiter stark nach dem jeweiligen Zeitpunkt ihrer Ernte schwankt, läßt sich mit ihr an kein zuverlässiges und genaues Arbeiten denken. Es können daher nur nach Gottlieb'schen Froscheinheiten titrierte Digitalis-Präparate angewandt werden (E = diejenige Digitalismenge, die das Herz einer 30 g schweren Temporia innerhalb 30—60 Min. zum systolischen Stillstand bringt). Von solchen titrierten Präparaten gibt es eine ganze Anzahl, verschieden durch ihre Zusammensetzung aus den in der Digitalis purpurea enthaltenen Glykosiden.

Auf der Suche nach einem stabilen, vollwirksamen, auch intravenös anwendbaren Digitalispräparat habe ich mir das in der Veterinärmedizin weit verbreitete Digalen ausgewählt. Es ist ein neutral reagierender, 25% Glycerin enthaltender Digitalisextrakt, der nach Kiliani aus unreinem Digitalein, nach Gottlieb vermutlich teils aus Gitalin, teils aus Digitalein besteht. Nach Meyer enthält es die unveränderten, mit Wasser ausziehbaren Glykoside. Nach neuesten Angaben von Eppinger haben wir in Digalen ein gereinigtes Glykosidpräparat vor uns, das neben Digitoxin crist. auch die anderen Aktivglykoside der Folia Digitalis purpurea enthält. Es ist verhältnismäßig leicht dosierbar, rasch wirksam und soll, wie Dorn und Minden angeben, das beste Cardiacum für Großtiere darstellen. Seine Verabreichung kann in jeder Art (oral, subcutan, intramuskulär

oder intravenös) erfolgen, jedoch muß für die subcutane wie intramuskuläre Applikation erwähnt werden, daß sowohl Digitaliskörper, wie auch das weiter enthaltene Glycerin eine gewebsreizende, leicht entzündungserregende Wirkung bezitzen. Die therapeutische Dosis des Digalens für das Rind liegt bei etwa 10 ccm.

Neben der Digitalisdroge kommt seltener das zu der Digitalisgruppe zählende Strophantin in der Tiermedizin zur Anwendung; innerlich wird es hier besonders in der Form der Tinktur verabreicht. Seine gewebsschädigende Wirkung ist jedoch noch weit stärker als beim Digitalis, und es darf in so hohen Dosen, wie sie hier für meine Versuche nötig gewesen wären, innerlich nicht verabreicht werden, da es zu hämorrhagischer Gastroenteritis selbst mit folgendem Exitus führen kann. Ähnliches gilt für die subcutane und intramuskuläre Injektion von Strophantustinktur oder dem aus dem Strophantussamen gewonnenen Strophantin, wo es gerne zu brandigem Absterben der Haut führt.

Die eigentliche Applikationsart ist die intravenöse. Ich verwandte durchweg das aus Strophantus gratus hergestellte G-Strophantin in 1 : 1000 Lösung. Die therapeutische Dosis dafür liegt bei 10 ccm dieser Lösung.

Art und Ort der Ableitung des Aktionsstroms.

Für die Ableitung des Aktionsstroms existiert eine Vielgestalt von Elektroden. Bei den allerersten Versuchen beim Menschen auf dem Gebiet der Elektrokardiographie fanden kompliziert zusammengesetzte Wannenelektroden Anwendung, die jedoch bald als unpraktisch verlassen wurden. Sie machten den einfacheren Metallelektroden Platz. Bereits Nörr, der sich erstmals mit der Elektrokardiographie bei Tieren befaßte, verwandte bei seinen ersten Versuchen amalgierte Zinkplatten, die mittels Gürtel innig auf das mit Zinksulfat getränkte Haarkleid des Versuchstieres gepreßt wurden. Erst später wurden von ihm

die inzwischen in der Medizin aufgekommenen Nadelelektroden auch zu seinen Versuchen bei Tieren herangezogen. Sie bewährten sich hier wegen ihrer Handlichkeit und geringen Beunruhigung der Tiere bald. Sie haben gegenüber den früher angewandten Elektroden zudem den Vorteil weitgehender Ausschaltung von Muskelströmen, die bei Bewegungen der Tiere entstehen, und des besseren Kontakts. Der von manchen Autoren für sie angegebene schädigende Einfluß auf das Ekg. infolge ihrer Polarisierbarkeit (Erzeugung eines eigenen Stromes) konnte von Lautenschlager in keinem Fall festgestellt werden. Ihrer angenehmen Vorteile wegen verwandte ich sie ausschließlich zu allen meinen Versuchen.

Was den Ableitungsort betrifft, so gibt es hier verschiedene Methoden. Nörr begann seine ersten Versuche mit der Ableitung von den Extremitäten. Er verließ jedoch bald diese Art der Ableitung und kam, von dem Gedanken ausgehend, möglichst mit der anatomischen Herzlage in Übereinstimmung zu kommen, über die Ableitung rechte Vorderbrust — linke Vorderbrust zur Ableitung: Regio praescapularis — Regio apicis. Diese Ableitung hat sich bis heute so ziemlich erhalten. In einer Reihe von Versuchen ergab sich als idealer Ableitungsort die von Lautenschlager verbesserte Nörr'sche Ableitung, nämlich an den Ausmündungspunkten der anatomischen Herzachse am Rumpfe, also beim Rind links etwa zwischen 5.—6. Rippe in der Höhe und direkt hinter dem Olecranon, rechterseits dagegen auf der Halbierungslinie der Angulus cervicalis scapulae, eine Hand breit vom Scheitel des Winkels entfernt, eine Anordnung, die auch ich bei meinen Versuchen gelten ließ

Der Vollständigkeit halber möchte ich noch erwähnen, daß ich mit dem von der Firma Edelmann, München, hergestellten Elektrokardiographen arbeitete.

Eigene Versuche.

Rinder-Ekg unter Digitaliseinfluß.

Der leitende Gesichtspunkt meiner Versuche, die Zugehörigkeit der Strecke h zu prüfen, legte mir zugleich die Aufgabe nahe, das dabei verwandte Pharmaka, nämlich Digitalis bei minimalen und maximalen Dosen in seiner Wirkung auf das Ekg. der Rinder zu untersuchen mit dem gleichzeitigen Ziel, am Ende meiner Versuche schließlich Herzblock zu erzeugen, der die Strecke h von der Kammer isoliert und somit ihre eigentliche Untersuchung erst ermöglicht. Ich leitete daher meine Versuche an den einzelnen Tieren stets erst in minimalen, d. h. therapeutischen Dosen ein, um sie allmählich dann zu maximalen Dosen bis zum Herzblock zu steigern. Da sich die Resultate bei Digitalis wie bei Strophantin bei den einzelnen Individuen ähnlich bezw. gleich sind, möchte ich die Ergebnisse mit Digitalis wie mit Strophantin je gesondert zusammen nehmen.

Das Rind unter Digitaliswirkung.

Um den Einfluß der Digitalis beurteilen zu können. müssen nun erst die normalen Verhältnisse im Ekg. der Versuchstiere bekannt sein. Ich möchte dabei auf das vorausgehende Kapitel verweisen und hier nur die Tabellen meiner Versuchstiere mit dem zeitlichen Ablauf der einzelnen Phasen im Ekg. bringen.

Durchschnittszahlen des zeitlichen Ablaufs der Ekg-Schwankung beim Rind.

A	A-J	J	J-F	F	
0,085	0,12	0,84	0,25	0,08	Sekunden

Dazu zeigt sich A stets positiv. Die Schwankung selbst ist deutlich ausgeprägt und kommt bald ein-, bald doppelgipflig bezw. mit Knotenbildung zur Beobachtung; h steigt leicht an.

etwa unter einem Winkel von 10—15° (höchstens), erweist sich aber häufig auch als isoelektrisch. Ja fehlt teils, teils ist es nur ganz schwach angedeutet. Die Hauptschwankung ist ohne Befund ganz normal, ebenso F, das deutlich zu sehen und stets positiv ist.

a) Therapeutisches Stadium:

Subcutane Injektion: Wie bereits oben erwähnt, begann ich meine Versuche mit therapeutischen Dosen, also mit 10 ccm Digalen bei subcutaner Injektion, stieg am 4.—7. Versuchstag auf 20 ccm täglich und zuletzt, am 7.—10. Tag auf 30 ccm. Die Injektion erfolgte an der linken und rechten Halsseite. Etwa eine Stunde darnach wurde der Befund im Ekg. festgehalten. Es zeigte sich hier, daß die Versuchstiere auf die erste Injektion überhaupt nicht reagierten, sondern erst auf die zweite Injektion mit einer leichten Verlangsamung der Herzaktion antworteten. Die Injektion des Vortages scheint also erst jetzt sich auszuwirken. Die Frequenz von erst 65 Schlägen war auf 55 bezw. 52 gesunken, wobei die Strecke A-J = h sich unverändert zeigte. Die Tiere halten sich bis zum folgenden Tag auf ihrer Normalfrequenz, und bei allen folgenden Versuchen innerhalb therapeutischer Dosen war diese Verlangsamung nicht mehr oder nur flüchtig und weit geringgradiger zu beobachten, ließ dann rasch nach, um wieder zur Norm zurückzukehren. Im Zeitpunkt der Aufnahme zeigte sich, außer dem ersten Tag, in keinem Fall irgendeine wesentlichere Änderung der Schlagfrequenz mehr. H schwankte etwa zwischen 0,11—0,115 sek. Die Tiere schienen sich an die Dosen gewöhnt zu haben und wiesen auch bei 30 ccm täglich ein fast unverändertes Ekg. auf, das aber entschieden klarer und zitterfreier war. Weiter zeigte sich etwa von der 5. Injektion ab ein ganz geringfügiges leichtes Ansteigen aller Ausschläge des Ekg., besonders der F-Zacke, was aber eigentlich nur beim Vergleich der allerersten Normalaufnahmen besser ins Auge fällt. Diese leichte Erhöhung hielt stets dauernd bis zum folgenden Versuchstag an und war be-

sonders bei einem Tier ganz auffallend ausgeprägt. Leider zeigte sich als Mißstand, daß allmählich trotz der vorgenommenen Verteilung des Digalen, besonders bei Dosen über 10 ccm, auf mehrere Stellen, sich die leicht gewebsreizende Wirkung des Digalen in entzündlichen Schwellungen um die Injektionsstellen herum geltend zu machen begann. Ich mußte immer ungewöhnlichere Gegenden am Tierkörper zur Injektion heranziehen. Ich brach daher am 10 Versuchstag mit der subcutanen Injektion ab und ging zur intravenösen Applikation über. (Abb. 1).

Intravenöse Injektion:

In folgender Beschreibung und Erläuterung meiner Versuche möchte ich der besseren Übersicht wegen das mit der intravenösen Injektion eingeleitete Stadium in drei Phasen teilen:

1. das frühtoxische Stadium
2. „ toxische „
3. „ spättoxische „

Ich mache dies außerdem deshalb, weil in jedem der drei Stadien ein ganz bestimmter Symptomenkomplex bemerkbar wird und zwar bei jedem Versuchstier ohne Ausnahme.

a) Das frühtoxische Stadium.

Ich begann diese Versuche bei einer täglichen Injektion von erst 20 ccm Digalen an den ersten drei Tagen und dann von etwa 35 ccm an den übrigen Versuchstagen und zwar intravenös teils in die Vena saphena, teils direkt in die Vena jugularis am Hals. Die Aufnahme der Ekg. erfolgte regelmäßig etwa $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde vor der Injektion, etwa $^1/_2$ Stunde nach der Injektion, und dann nach etwa 6—10 Stunden zum dritten Mal. Im ganzen wurden 6 Injektionen vorgenommen. Die erste Aufnahme vor der Injektion zeigt noch ganz die Verhältnisse eines mit Digalen unbehandelten Rindes. Die für die subcutane Injektion beschriebenen leichten Digalensymptome sind verschwunden, da ich erst das Abheilen der durch Digalen verursachten

entzündlichen Schwellungen am Hals abwarten mußte, ehe ich mit meinen Versuchen der intravenösen Injektion weiterfahren konnte. Dazu waren etwa 10 Tage nötig, und das Tier hatte sich in dieser Zeit anscheinend auf den digalenfreien Stand erholt. Jedoch bereits unmittelbar nach der ersten Injektion änderte sich dies. Wir erhielten etwa wieder das Bild der oben beschriebenen Verlangsamung. Die Schlagfrequenz wird leicht reduziert. Als neues Symptom machte sich aber nun zudem eine leichte Verlängerung von h geltend (Dauer von h = 0,13—0,14 sek.). H steigt ganz deutlich unter einem Winkel von $10-20^0$ an und ist bis auf 0,17 sec. im Durchschnitt verlängert, ja, erreicht im Lauf der letzten Injektionen teilweise sogar Werte darüber, einmal sogar 0,2 sec. Bereits im Laufe der folgenden Injektionen wurden die Symptome ganz typisch und traten konstant auf. Der Anstieg von h scheint außerdem durch Digalen zunehmend verdeutlicht zu werden, ja, Digalen scheint direkt die Ursache des Anstiegs zu sein. Es läßt sich meist unmittelbar nach jeder Injektion das deutliche Absinken der Schlagfrequenz mit Verlängerung der Refraktärphase beobachten, wobei jedoch Kammerkomplex wie auch A vollkommen unverändert bleibt. Das anfangs erwähnte Ansteigen der Querschläge ist nur mehr zu Anfang leicht an F festzustellen und verschwindet auch hier bald, um teilweise einer leichten aber ausgesprochenen Diphasie der Finalschwankung Platz zu machen, wie sie Lautenschlager für den Typ II des Rinder-Ekg. beobachtet hat. Während z. B. Aufnahme 26 noch eine monophasische, leicht vergrößerte F-Zacke aufweist, zeigt das gegen Ende des frühtoxischen Stadiums aufgenommene Ekg. von derselben Kuh eine leicht diphasische, normale F-Zacke. Typ I des Rinder-Ekg. läßt sich also allem Anschein nach in Typ II überführen. (Abb. 2 u. 3). Die beiden Aufnahmen zeigen diesen auffallenden Unterschied einer zu Anfang und einer gegen das Ende der Versuchsreihe aufgenommenen Kurve mit der typischen Veränderung der F-Zacke.

Im allgemeinen erhält sich die gesunkene Schlagfrequenz

bis zum folgenden Tag etwas von dem Einfluß des Digalens, aber nicht immer ganz. Die ursprünglichen Werte von h und die Refraktärphase werden teilweise, besonders gegen die letzten Tage hin, nicht mehr ganz erreicht. Die Schlagfrequenz sinkt langsam mit jeder weiteren Injektion. Wir hatten z. B. bei einem Versuchstier zu Anfang der Versuchsreihe 67 Herzrevolutionen/Min.. die im Laufe der 6 Injektionen dann bis auf 48/Min. gesunken sind. Dieses Absinken läßt sich aber auch innerhalb eines Tages beobachten. Dasselbe Tier zeigte z. B. vor der letzten Injektion 50 Schläge, etwa 6 Stunden nach der Injektion 43/min. und vor der nächsten Injektion wieder 48. Es tritt also wohl Erhöhung der Frequenz ein, der Wert von 50 wird aber nicht mehr ganz erreicht.

Das Allgemeinbefinden der ersten Tage war, abgesehen von den Symptomen direkt nach der intravenösen Applikation noch ziemlich ungetrübt, begann sich aber dann allmählich zu verändern. Das Haarkleid wurde struppig, die Freßlust nahm zusehends ab und dazu stellten sich leichte Durchfallerscheinungen ein, das Zeichen einer Digitalisausscheidung durch den Darmtraktus.

b) Das toxische Stadium:

Das eigentliche toxische Stadium leitete ich am Tag darauf mit einer Dosis von 50 ccm Digalen ein, die ich dann am folgenden Tag auf 100 ccm steigerte. Meine Versuchstiere hatten sich inzwischen von dieser letzten Applikation auf eine Schlagfrequenz von etwa 50/min. erholt. Die erneute Verabreichung von 50 ccm beantworteten die Rinder unmittelbar nach der Injektion mit einer ganz abnormen Verlangsamung der Herzaktion, die auf etwa 40 Schläge sank und im Laufe der folgenden 30 Minuten weiter auf etwa 35/min. abnahm, wobei h um etwa 0,18 sec. herumpendelte, die Vorhof- und Kammerzacke aber, wie auch F, vollkommen unverändert blieben. Das Ekg. dieser Phase fiel durch die ganz auffallend verlängerten diastolischen Phasen auf. Dabei waren jedoch sämtliche Teile der-

selben gut ausgebildetet und normal und scharf ausgeprägt, ohne eine Spur von Verbildung durch Muskelströme etc., was vermutlich auf den Einfluß des Digalens zurückzuführen ist. Diese Verlangsamung hielt etwa 8 Stunden an und ging dann in eine allmähliche Frequenzsteigerung auf etwa 45 Schläge/min. über. (Abb. 4).

Mit der neuerlichen Injektion von 100 ccm am folgenden Tag wiederholte sich anfangs dasselbe; die Schlagzahl des Herzens sank auf etwa 35/min. Dies dauerte aber nur kurze Zeit, und nach einem kurzen, leichten Anstieg der Frequenz um 5—6 Schläge setzte ein neues Zustandsbild ein. Die Vorhofschwankung fiel überhaupt ganz aus und an ihrer Stelle waren kleine wellenförmige Oscillationen zu sehen. Die Kammerschwankung war wohl noch normal, aber ihre Ausschläge hatten sich verkürzt. Dazu registrierte der Elektrokardiograph jeweils eine oder oft mehrere (2—5) rasch und unregelmäßig aufeinander folgende Kammerrevolutionen mit meist sehr kurzer Refraktärphase dazwischen. Ihnen folgte dann eine längere, ja oft sehr lange, 2—3 Normalschläge dauernde isoelektrische Pause (Dauer von 0,55—1,9 sek.), bei der statt der geraden isoelektrischen Linie die ganz kleinen, schon erwähnten Oscillationen zu sehen waren. Der regelmäßig im Ekg. beim normalen Tier zu beobachtende Rhythmus ist hier vollkommen zerstört und zeigt ein vollkommen unregelmäßiges Bild. Dabei lassen sich Frequenzen um 70/min. feststellen. Diese Symptome deuten auf einen ganz neuen Zustand hin. Es ist Vorhofflimmern und damit auch partielle Dissoziation eingetreten. (Abb. 5). Diese charakteristischen Erscheinungen hielten im Ekg. unverändert einige Stunden an, dann ließ die Saitenunruhe nach, die Vorhofzacke tauchte wieder auf, und es folgte ein Stadium frequenter, aber regelmäßiger Herztätigkeit bei gleichzeitiger geringer Erhöhung von J und besonders von F, das in einem kurzen Bogen aus dem deutlich verkürzten JF (J-F = 0,13—0,15 sec.) hochsteigt, um dann ebenso steil zur isoelektrischen Linie abzufallen.

Da sich die äußeren Erscheinungen im Laufe des letzten

Versuchs ziemlich gefahrdrohend bemerkbar machten, so daß ein eventueller Exitus befürchtet werden mußte (die Tiere wurden unruhig, stöhnten, fingen an zu schwanken, bekamen Durchfall usw.), setzte ich an den beiden folgenden Tagen mit den Versuchen aus. In dieser Zeit trat nun, wenigstens äußerlich, rasche Erholung ein, während die Herzaktion im Ekg. von 75 Schlägen nur zögernd über die normalen Werte zu weitgehender Verlangsamung zurückkehrte (etwa 46 Herzaktionen/min.), längere Zeit in dieser Phase verweilte und dann langsam wieder auf eine Frequenz von etwa 50 Schlägen stieg. Der Puls wurde unregelmäßig, dann unfühlbar, die Atmung ging ruckweise mit sichtbarer Anstrengung.

c) Das spättoxische Stadium:

Dieser letzte Vorfall zeigte deutlich die beginnende Kumulation und damit die Gefahr eines drohenden Exitus an. Ich schlug daher eine andere Injektionsweise ein, indem ich die Injektion nicht in voller Dosis vornahm, sondern sie fraktionierte und zwar setzte ich auf eine Grunddosis von 100 ccm Digalen im Abstand von je 1 Stunde eine Zusatzdosis von 25 ccm, die ich dazu noch sehr langsam injizierte, um einen plötzlichen Exitus hintanzuhalten, aber im Laufe steigender Dosen doch endlich Herzblock zu erreichen. Im ganzen applizierte ich am ersten Versuchstag der neuen Anordnung 180 ccm Digalen und erreichte am 2ten 200 ccm bis 220 ccm, ehe es mir gelang, einwandfreien Herzblock hervorzurufen.

Die Aufnahme vor der Injektion zeigte im Ekg. etwa 50—55 Herzaktionen/min. Alle Ausschläge erwiesen sich etwas überhöht, besonders auffallend bei der Endschwankung. Neben einem deutlich verlängerten J-F war als typisches Merkmal das Auftreten einer kurzen, aber deutlichen Ja-Zacke zu sehen, die bis jetzt nur andeutungsweise als kurzer Vorschlag zu J zu finden war. Nach erfolgter Injektion von 100 ccm Digalen war am Tier wie auch im Ekg. verhältnismäßig wenig von einer Reak-

tion zu sehen. Es kam lediglich zu einer geringen Frequenz erhöhung von 50 auf etwa 60 Schläge/min. Es mußte an diesem einzigen injektionsfreien Tag eine weitgehende Zerstörung des Digalens stattgefunden haben und zudem im Lauf der Zeit eine Art Gewöhnung für Digalen eingetreten sein. In den nächsten Tagen ging die Schlagzahlerhöhung zurück und es machte sich eine immer sichtbarer werdende Verlangsamung der Herzaktion bemerkbar mit ganz ausgeprägter Erhöhung aller Ausschläge, insbesondere von F, das in seiner Größe J nicht viel nachsteht (am deutlichsten beim zweiten Versuchstier). Die schon in der Aufnahme vor den Injektionen deutlich gewordene Ja-Zacke blieb, ja wurde sogar noch ausgesprochener, etwa in der halben Höhe der J-Zacke; gegen 170 ccm, nachdem die Herzaktion ohne Auftreten von Vorhofflimmern auftrat und auf 38 Herzrevolutionen gesunken war, fielen erst in größeren zeitlichen Abständen, dann in etwas kürzeren Zeiträumen vereinzelte Ventrikelsystolen aus, jedoch war das Bild noch etwas verwaschen und verzittert und wenig charakteristisch. Erst am folgenden Tag nach einer Gesamtinjektion von 200 bezw. 220 ccm war der Vorgang typisch zu beobachten. Es war partieller Herzblock eingetreten und zwar in Form des 4 : 3 Blocks bezw. 3 : 2 Blocks Nach einem ganz bestimmten Intervall von 3 bezw. 2 Schlägen fällt hier eine Ventrikelsystole aus. Es formierten sich dadurch eine Reihe von Schlägen zusammen. die durch längere Pausen (dem Ausfall der Ventrikelsystolen entsprechend) von einander geschieden sind. Es ist dies eine ganz bestimmte gesetzmäßige Allorhythmie in Form der Wenkebach'schen Perioden. (Abb. 6).

Gleichzeitig mit steigender Dosis wuchs das A-V Intervall A-J, also Strecke h, die bei den Aufnahmen vor der Injektion noch 0,13—0,14 betrug und mit eingetretenem Block zwischen 0,15—0,22 schwankte. Dabei fand sich als für die Wenkebach'schen Perioden typischer Befund, daß J innerhalb der Blockperioden dauernd zunahm und zwar von etwa 0,15 Anfangsgröße bis 0,22, ja im Extrem auf 0,4 sec. anstieg. Am kürzesten ist sie unmittelbar nach der Pause, in der sich ja das Reizleitungssystem

erholen kann, stieg aber bereits nach dem ersten Schlag wieder an und zwar vor dem zweiten Schlag relativ mehr als beim dritten. A-J ist also nach dem ersten Schlag relativ am größten.

Verhalten von A-J = h innerhalb der Wenkebach'schen Perioden.

Wenkebach-perioden	h	h 1 in sec.	h 2 in sec.	h 3 in sec.
I	Block 3:4	0,143	0,178	0,196
II		0,144	0,170	0,264
III		0,158	0,194	0,223
IV		0,144	0,189	0,26
V		0,190	0,223	0,314

Neben dieser Verlängerung von A-J (h) war in diesem Zeitraum maximalster Digitalisapplikation ein konstantes und typisch ausgeprägtes Ansteigen von h von etwa 20—40° zu beobachten. (Es ist dies um so charakteristischer, als bei beiden Tieren im Beginn der Versuche in ihren Normalaufnahmen von einem Anstieg von h kaum oder nicht gesprochen werden kann. H verläuft hier im allgemeinen isoelektrisch). Allerdings verläuft der Anstieg im Stadium maximaler Injektion, besonders bei zunehmender Größe von A-J nicht stets gerade, sondern erfolgte in leicht konvexen Bogen bezw. h stieg unter einem Winkel von etwa 30° bis zur isoelektrischen Linie an und verlief dann isoelektrisch bis zum Ansetzen der Kammeraktion; h war also leicht abgeknickt.

Daneben zeigte sich bei der Betrachtung des Herzblocks, daß die Strecke h nicht mit der Ventrikelsystole ausgefallen war, sondern als Fortsetzung der Vorhofschwankung verblieb, also dem Vorhofkomplex zuzuzählen ist und somit zur Überleitung zwischen Vorhof und Kammer gerechnet werden muß und zwar aus 2 Gründen: einmal wegen ihrer Fähigkeit, unter Digitaliseinfluß mit Verlängerung zu antworten und dann durch ihr typisches Verhalten innerhalb der Wenkebach'schen Perioden.

Eine Fortsetzung von h im Sinne einer Vorhofschwankung konnte ich in keinem Fall von Herzblock beobachten, hatte es auch nicht erwartet, da nach Angaben der Autoren Hering, Sulze und von Boden diese an sich nur selten bei Mensch und Tier zur Beobachtung gelangt, so wahrscheinlich auch beim Rind.

Infolge der hohen Dosierung des Digalen kam eines der Tiere im Laufe der Versuchsreihe ad finem. Leider war es mir infolge technischer Schwierigkeiten nicht möglich, dies im Ekg. selbst festzuhalten. Die Beobachtung des Schattens der Galvanometersaite ergab, daß die erst noch vorhandene Verlangsamung der Herztätigkeit durch den bestehenden 2:1 Block plötzlich in eine ganz abnorm starke Beschleunigung umschlug. Eine genaue Differenzierung der einzelnen ganz unregelmäßigen Saitenausschläge war damit unmöglich geworden; es war Kammerflimmern eingetreten. Die Herzaktionen zeichneten sich anfangs noch deutlich ab, gingen aber allmählich mit der dauernd steigenden Beschleunigung in ein unregelmäßiges Chaos von Ausschlägen über. Zuletzt resultierte daraus eine mehr wellenförmig verzitterte Bewegung, die plötzlich zum Stillstand kam. Es war der Herztod eingetreten.

Strophantin.

Bei meinen Versuchen mit Strophantin ließ ich von vorneherein jeden Gedanken einer subkutanen Injektion fallen, ist doch die gewebsschädigende Wirkung des Strophantus ungleich stärker als die der Digitalis. Ich begann daher sofort mit der intravenösen Injektion bei einer Anfangsdosis von 2,5 ccm. die ich täglich um etwa denselben Betrag steigerte. Da Strophantin vom Herzen sehr rasch gebunden wird, also ziemlich plötzlich darauf zur Wirkung kommt, dehnte ich von Anfang an jede Injektion auf etwa 1—2 Min. aus, um anhaltendere Effekte zu erzielen. Die Aufnahme der Elektrokardiogramme erfolgte regel-

mäßig sofort nach der Injektion erstmals, dann nach etwa einer Stunde zum zweiten Mal. Daneben wurden auch im Laufe des Tages, aber in verschiedenen Abständen nach der Injektion, Zustandsregistrierungen von den Versuchstieren vorgenommen.

Wie beim Digalen, möchte ich auch hier, der besseren Übersicht wegen eine analoge Einteilung in Versuchsstadien vornehmen. Um die Wirkung des Strophantins besser zeigen zu können, bringe ich vor der eigentlichen Versuchsbeschreibung das Ekg. eines meiner Tiere, wie auch die Werte des zeitlichen Ablaufs der einzelnen Phasen des Ekg. (Durchschnittsz. der einzelnen Ekg. der Tiere). (Abb. 7).

A	A-J	J	J-f	F
0,09	0,11	0,09	0,25	0,08

Es zeigte sich, daß A bei sämtlichen Tieren ausgeprägt vorhanden war und immer positiv. Die Schwankung kommt meist ein- (gern mit Knotenbildung), seltener doppelgipflig zur Beobachtung; h steigt leicht unter einem geringen Winkel an, oder ist fast isoelektrisch. Ja ist teilweise nur undeutlich und ganz schwach vorhanden, teils markiert sie sich als geringer, zarter Vorschlag zur Kammerschwankung J, die ohne Befund ist. F ist gut ausgebildet und stets positiv. Im ganzen gesehen, sind h, J, F, wie bei den Versuchstieren des Digalen, in Form leicht verzitterter Linien zu sehen.

Das therapeutische Stadium.

Von einer Wirkung der ersten Injektion ist überhaupt noch nichts zu sehen; es ist noch ganz das Ekg. einer mit Strophantin unbehandelten Kuh. Erst mit der 2. Injektion erhöhen sich ganz langsam sämtliche Ausschläge des Ekg. ganz gering. Die Schlagfrequenz, welche bei etwa 60 lag, erhöht sich auf 74, was ich aber zum Teil der bei der Injektion bedingten psychischen Erregung der Tiere zuschreiben möchte. Dabei zeigt sich h deutlich verkürzt und nimmt Werte von etwa 0,095 -0,090 an. Durch Strophantin in diesen geringen Dosen scheint also die

Überleitung verbessert zu werden, so daß die Reizleitung in kürzerer Zeit erfolgen kann als unter normalen Umständen. Bereits jedoch nach der nächsten Injektion von 7,5 ccm am folgenden Tag, macht sich deutlich das Gegenteil, die vagusreizende Wirkung des Strophantin bemerkbar. Die Zahl der Herzrevolutionen sinkt hier auf 25 Schläge/min. und bleibt etwa 6—8 Stunden auf dieser Höhe, ohne daß jedoch die Ausschläge weiterhin erhöht oder verlängert werden. Sie bleiben auf ihrem alten Stand. Dasselbe sehen wir bei einer Injektion von 10 ccm, mit dem Unterschied, daß h sich jetzt ganz deutlich verlängert hat (h = 0,13—0,14 sec.). Dazu läßt sich eine auffallende Vergrößerung von F auf fast das doppelte ihrer ursprünglichen Größe beobachten. Sie steigt ziemlich kräftig an und sinkt dann steil ab noch ein Stück unter die isoelektrische Linie, um dann, schräg mit der Horizontalen einen Winkel von etwa $10—40^0$ bildend, in diese überzugehen. Sie ist alo leicht positiv diphasisch geworden, d. h. eine positive Phase geht der negativen voraus, ein Zustand, der sich bald stark, bald nur angedeutet findet.

Bis hierher läßt sich etwa das eigentliche therapeutische Stadium rechnen, denn danach machen sich bei nur etwas rascherer Injektion bereits leichte toxische Symptome bemerkbar. Nachtragend möchte ich noch bemerken, daß die Wirkung jeder Injektion bis zum folgenden Tag, also nach etwa 24 Stunden, im Ekg. größtenteils abgeklungen war, besonders bei den Anfangsinjektionen, viel weniger bei den späteren. Von einer Wirkung der ersten 2 Injektionen (2,5 bezw. 5 ccm Strophantin) war im Ekg. am nächsten Tag nichts mehr zu sehen, ja, sie begann bereits nach etwa 8 Stunden deutlich abzuflauen, ganz anders wie bei Digalen, wo die Wirkung fast unverändert noch am Tag nach der Injektion zu sehen war.

Das toxische Stadium.

Bereits wenig über 10 ccm machen sich an den einzelnen Tieren deutliche, wenn auch je nach dem Individuum verschiedene,

mehr oder weniger toxische Störungen bemerkbar, die auch äußerlich erheblich in Erscheinung treten. Die Tiere beginnen allmählich nach jeder Injektion unruhig zu werden und trippeln in ihrem Stand umher. Sie zeigen ein rauhes, glanzloses Haarkleid, verlieren an Freßlust, bekommen mehr oder weniger Durchfall und atmen in ruckweisen Stößen.

In der Regel fanden sich im Ekg. bei etwa 15 ccm die ersten Anzeichen toxischer Strophantinwirkung. Dies ging jedoch nicht so langsam und allmählich wie bei Digalen, sondern die Wirkung erschien ziemlich plötzlich. Jede neue Phase trat fast ohne jede Andeutung, ganz verschieden von Digalen auf, wo sich teilweise aus diesen oder jenen Anzeichen die neue Phase fast voraussehen läßt, und wirkte sich auch am Tier äußerlich viel ins Auge fallender aus. Die Wirkung ist eben eine raschere und intensivere.

Bis zu 15 ccm zeigte sich etwa das verstärkte Bild mit ausgeprägt vergrößerter A-J-Zacke und Bestehenbleiben der leicht vergrößerten Ausschläge, das ich bereits bei der Injektion von 10 ccm beschrieben habe. F nahm eher noch mehr an Größe zu und behielt in noch verstärktem Maße seine positive Diphasie (Anfangszacke von F positiv, Endzacke negativ). Bei der ganz vorsichtig ausgeführten Strophanisierung sank die Frequenz nach und nach auf etwa 42 Herzaktionen / min. Gleichzeitig war mit dieser Verlangsamung eine direkt ins Auge fallende Reinheit und Deutlichkeit des Ekg. verbunden, die bis ins spättoxische Stadium hinein erhalten blieb. Damit Hand in Hand stieg umgekehrt h an und erreichte bei 15 ccm Werte, die um 0,19—0,2 sec. liegen. Wir stehen damit hart an der Grenze extremer Vaguswirkung und einsetzender Strophantinvergiftung. Jede geringe Injektion läßt ganz plötzlich eine neue Phase in Erscheinung treten. Dabei zeigte sich im Ekg. bereits eine geringe Unregelmäßigkeit der Herzrhythmik.

Bei der Injektion von weiteren 2,5 ccm schlug das Bild ziemlich rasch um. Die Herzaktion sank abnorm bis 34, und es trat Vorhofflimmern mit weitgehend unregelmäßiger Kammer-

aktion auf. A-Zacken fehlen überhaupt, und an ihrer Stelle lassen sich unregelmäßig gestaltete kleine Wellen im Bereich der ganzen Herzpause beobachten. Gleichzeitig mit dem Vorhofflimmern ist auch notwendigerweise partieller Block eingetreten. Anfangs folgten zwar noch leidlich regelmäßig darauf je 2 rasch aufeinander treffende normale Ventrikelsystolen mit einer kurzen zwischen ihnen liegenden und einer längeren folgenden Pause, so daß der Eindruck einer gewissen regelmäßigen, wenn auch veränderten Rhythmik erweckt wurde, aber bald, nach etwa 5 Minuten, verschwand dieses Phänomen und macht einer vollständig systemlosen, unregelmäßigen und diskoordinierten Kammertätigkeit Platz. (Abb. 8).

Weiter fiel mit Einsetzen des Vorhofflimmerns eine Verkleinerung des Kammerausschlags auf, während F fast unverändert vergrößert blieb und damit natürlich besonders ins Auge fallen mußte. Dabei traten bei einem Tier plötzlich zwischen den einzelnen normalen Kammerkontraktionen einzelne atypisch geformte auf, weitgehend ähnlich, wie sie im Ekg. des Menschen etwa zu finden sind. Es tritt nämlich eine ganz ausgesprochene Ja-Zacke auf, die in ihrer Größe der J-Zacke nicht nachsteht, ja sie oft übertrifft. Mit jedem Auftreten einer solch atypischen Kontraktion ist auch F, das bei einem normalen Kammerkomplex vergrößert und ausgesprochen positiv diphasisch erscheint, typisch verändert.

Die positive Diphasie (d. h. die positive Phase geht der negativen voraus) kehrt sich um und wird negativ (d. h. F bildet erst eine kleine, negativ abfallende, dann folgend eine ebensolche positiv ansteigende Zacke), oder sie verliert ihre positive zweiphasische Tendenz und wird verkleinert und rein positiv, etwa in der Größe einer normalen F-Zacke. Diese atypische Form tritt neben dem typischen Komplex auf und zwar wechseln die beiden ganz unregelmäßig ohne System. Dieser Zustand dauerte etwa einen Tag und verlief dann rasch rückläufig über extreme Bradykardie zurück zur Norm.

Diesen Wechsel in den einzelnen Phasen der F-Zacke konnte ich fast durch alle Versuche hindurch verfolgen, ja in einem

Fall war in diesem toxischen Stadium sogar ein rein negatives F festzustellen, wenn auch nur ganz vorübergehend. Besonders auffällig gab sich die öfter sichtbare Umkehr von positiv in negativ-diphasisch und umgekehrt zu erkennen, die ich nicht allein der Strophanisierung zuschreiben möchte.

Jenes oben beschriebene, sich oft wiederholende Pendeln der F-Zacke an ein und demselben Tier von positiv über positiv-diphasisch in negativ-diphasisch in ein und demselben Stadium legt deutlich die Haltlosigkeit der Typeneinteilung des Rinder-Ekg. nach dieser so stark variierenden Zacke dar. Eine Unterscheidung durch F kann also nicht erfolgen, da meiner Auffassung nach auch ohne Strophantinverabreichung, also beim ganz gesunden, unbeeinflußten Rind während des täglichen Lebens eine Umkehr in eine andere Phase eintreten kann, für einige Zeit manifest bleibt und dann wieder die ursprüngliche Form annimmt; anders ausgedrückt: daß die F-Zacke bereits normal dauernd zwischen positiver Zacke und negativ-diphasischer Zacke pendelt, und mal die eine, mal die andere Form im Ekg. registrieren läßt. Ich glaube kaum, daß in der Norm diese Umkehr nur unter gewissen Bedingungen, wie Änderung der Haltung, Fütterung usw. auftritt, sondern vermute mehr, daß dieses Umschlagen bald in die eine, bald in die andere Phase ganz physiologisch ist.

Das spättoxische Stadium.

Diese letzte Phase der Vergiftung geht ganz plötzlich ohne irgendwelche Anzeichen aus dem toxischen Stadium hervor und markiert sich durchweg sehr stürmisch an den Tieren. Das erst noch verhältnismäßig ruhige Tier wird zunehmend immer unruhiger, ängstlicher und streckt den Kopf gerade aus. Der Blick wird starr, und die Atmung erfolgt in einzelnen seufzenden Stößen; zuletzt fangen die Tiere an zu schwanken und ließen dabei einen stets unregelmäßigen und häufig aussetzenden Puls feststellen In diesem Stadium war dann eine Hilfe meist

auch vollkommen vergeblich. Eine sichere Dosis für die Grenze zwischen dem spättoxischen und letalen Stadium, die vor dem Tod also gerade noch halt macht, schwankt je nach Individuum und jeweiligen Verhältnissen und ist schwer anzugeben. Während mein erstes Versuchstier, eine kräftige, ziemlich gesunde Kuh von etwa 6 Jahren, 30 ccm vertrug, ehe diese ernsten Anzeichen eintraten, kam ein anderes, weniger gesundes und schwächlicheres Tier schon bei 25 ccm Strophantin, nachdem sich der Zustand auf diese Dosis bereits wieder gebessert hatte, ganz plötzlich und unerwartet unter Erscheinungen des Kammerflimmerns ad finem. Man hatte dabei den Eindruck, als ob nach kurzer Attacke unter stürmischen Symptomen das Tier plötzlich versagt und zusammenklappt.

Dieses so bedrohliche Stadium geht aus dem Stadium extremer Verlangsamung bei bestehendem Vorhofflimmern hervor und wird im Ekg. allmählich durch zunehmende Rhythmusbeschleunigung mit abnormer Vergrößerung sämtlicher Ausschläge, ähnlich wie wir es bei Digitalis unter Herzblock beobachten, umgeleitet. Diesen langsamen Übergang konnte ich bei meinen Versuchstieren bereits um die 20 ccm-Grenze beobachten. Der Rhythmus der Schlagfolge, der gegen Ende der letzten Versuchsreihe sehr verzögert und unregelmäßig war, schlug mit weiterer Injektion über 20 ccm in zunehmende Beschleunigung und ganz auffallende Disharmonie um. Es ergaben sich Ekg.-Bilder, wie sie untenstehend teilweise zu verfolgen sind. Die Vorhofzacke tauchte überhaupt nicht mehr auf und blieb auch bis zum Schluß aus, ein Zeichen, daß das Vorhofflimmern bis zum Exitus bestehen blieb. (Abb. 9).

Während der allmählich fortschreitenden Beschleunigung des Rhythmus fallen plötzlich, auf ganz normale Kammerkomplexe dicht folgend, einzelne ihnen ziemlich gleichende Kontraktionen ein, die den Rhythmus weitgehend stören. Es sind sog. Extrasystolen und zwar in der Form einer Parasystolie. Diese Erscheinungen sind ein deutliches Zeichen dafür, daß Strophantin die tertiären Zentren des Herzens mobilisiert hat,

die jetzt bestimmend in die Führung des Herzens eingreifen. Diese Rhythmusstörungen zeigen eine Zeit lang eine gewisse Gesetzmäßigkeit nach Art der Bigemini, so daß jeder Ventrikelkontraktion unmittelbar eine Extrasystole folgt. Bald jedoch wird das ganze Bild verworren; es treten Einzelkontraktionen auf neben Kontraktionen mit einer, zwei oder sogar mehreren hintereinander gekuppelten Extrasystolen. Gerade diese letzte Häufung von einzelnen Herzaktionen zeigt sich nach und nach rasch immer mehr und zuletzt resultiert daraus ausgesprochene paroxysmale Tachykardie (Herzjagen), und zwar bei einer Frequenz von etwa 130, die weiter bis 180 steigt. Dabei haben die einzelnen Ausschläge teilweise ganz die ungefähre Form von Extrasystolen, also deutlichen Kammerkontraktionen mit kurzer diastolischer Flimmerpause dazwischen, teils tritt eine tiefgreifende Veränderung des Kammerkomplexes ein, so daß die J-Zacke, wie das untenstehende Ekg. zeigt, bei ausfallendem J-F mit ihrem aufsteigenden Schenkel nach kurzer Verknotung (wahrscheinlich J-F darstellend) in den absteigenden Schenkel der stark hypertrophischen F-Zacke übergeht, deren aufsteigender Schenkel in Wegfall gekommen ist. Es wird dadurch also eine neue Zacke herausgebildet, die eine kurze Zeitlang regelmäßig auftritt. (Abb. 10).

Gegen den Exitus verkleinern sich zunehmend die diastolischen Erschlaffungen zwischen den einzelnen Kammerkomplexen. Die Herzaktionen folgen gedankenschnell aufeinander. Die rasche Folge großer, noch deutlicher, wenn auch verbildeter Ausschläge wird allmählich verschwommen. Sie gehen ineinander über und bilden schließlich eine wellenförmige verzitterte Linie, die mit eintretendem Exitus zur isoelektrischen Linie abfällt. Dieser ganze Vorgang gehäufter Extrasystolen mit folgendem Kammerflimmern dauerte in den beiden zur Beobachtung gelangten Fällen nur etwa 5 Min., höchstens 10 Min. und ist dann vom Stillstand des Herzens gefolgt. Es erfolgt keine Erregung mehr, was sich daran erkennen läßt, daß sich auch kein Aktionsstrom mehr nach außen ableiten läßt. Das Herz ist tot. Die klinischen Symptome in diesen letzten Minuten verhalten sich analog, wie ich sie bereits beim Digalen beschrieben habe.

Zusammenfassung und Ergebnisse.

Unter Verabreichung langsam steigender Dosen von Digitalis (Digalen) bezw. Strophantin wurde der Einfluß beider Drogen im Rinder-Ekg. untersucht, zugleich sollte dabei Herzblock erzeugt werden, um die Natur der im Rinder-Ekg. ansteigenden Strecke h feststellen zu können.

A. I. Digitalis.

Das Ekg. des normalen Rinderherzens zeigt sich unter therapeutischen Digitalisdosen in seiner Form wenig beeinflußt. Sie bedingen lediglich ein leichtes Ansteigen der Größe der Ausschläge bei abfallender Zahl der Herzrevolutionen.

Bei fortgesetzter Erhöhung der Dosen läßt sich zunächst eine fortschreitende Verlangsamung der Kontraktionsfolge beobachten. Parallel damit geht ein ständiges Anwachsen der Refraktärphase und besonders der Strecke h, wobei das Ekg. zunehmend an Klarheit gewinnt.

Die Fortsetzung der Intoxikation führt zu abnormer Verzögerung der Schlagfrequenz und zuletzt zum Halbrhythmus, der dann von Vorhofflimmern abgelöst wird, das mit partiellem Block, unregelmäßiger Kammerfunktion und geringer Verkleinerung des Kammerkomplexes einhergeht und durch leichte Steigerung der Kammerfrequenz charakterisiert ist.

Später kommt es wieder zu Rhythmusverlangsamung und unter Wiedererscheinen von A und extremster Vergrößerung aller Ausschläge zu partieller Dissoziation in Form der Wenkebach'schen Perioden (4:3 und 3:2 Block). Die Strecke h zeigt innerhalb der Blockperioden die für diese Erscheinung typische Verlängerung, die stets nach dem 1. Schlag relativ am stärksten zunimmt. Der Anstieg von h ist dabei verdeutlicht, manifest geworden und erfolgt teilweise in deutlichen Bogen.

Das diesem Stadium folgende letale Ende ist bedingt durch plötzlich einsetzendes Kammerflimmern bei einer Grenzdosis von 200—220 ccm Digalen.

II. Strophantin.

Unter der intravenösen Applikation subtherapeutischer Strophantindosen kommt es im Ekg. zur Verkürzung von h und einer leichten Zunahme der Kontraktionszahl. Therapeutische Mengen verursachen bereits das Gegenteil und führen unter leichter Vergrößerung aller Ausschläge des Ekg., besonders von F (was für einen allgemeinen inotropen Digitaliseffekt spricht), zu Frequenzabnahme und Verlängerung der Strecke h, die umso stärker erscheinen, je intensiver die Intoxikation ist. Dies führt allmählich zu leicht arrhythmischer Sinusbradykardie unter merklicher Verdeutlichung des Ekg.

Die Zunahme der Strophantinvergiftung läßt bei dieser hochgradigen Verlangsamung Vorhofflimmern, teilweise in Verbindung mit Interferenz-Dissoziation folgen, das langsam, unter Ausfall der Interferenzerscheinungen, die Frequenz auf den Halbrhythmus senkt. Die Kammerschwankung wird dabei kleiner, F bleibt aber groß. Die Kammerfunktion wird unregelmäßig und führt zeitweilig zum Auftreten atypischer Kammerkontraktionen.

Gegen das letale Ende geht der Flimmerhalbrhythmus unter abnormer Vergrößerung aller Ausschläge, besonders von F, in Beschleunigung über und zwar allmählich durch Auftreten und endliche Häufung von Extrasystolen. Erst in Form einer allorhythmischen Parasystolie und dann wahllos. Die Rhythmusverschnellerung macht zuletzt Kammerflimmern mit Verbildung der Ausschläge Platz. Minuten danach folgt der Exitus; Todesdosis bei etwa 30 ccm Strophantin.

Vergleichend zwischen den Resultaten von Digitalis und Strophantin läßt sich sagen, daß im großen und ganzen ihre

Wirkungen im Ekg. ziemlich gleichartig sind, daß aber beim ersteren die Verlangsamung weit mehr ins Auge fällt, während bei Strophantin mehr die Beschleunigung auffällt. Digitalis scheint also mehr die Reizbarkeit und die Reizbildung zu hemmen, Strophantin mehr die tertiären Zentren zu erregen.

B. Was den zweiten Teil meines Themas »die Frage nach der Natur der Strecke h« betrifft, so konnte ganz einwandfrei nachgewiesen werden, daß diese Strecke nicht, wie vermutet, den aufsteigenden Schenkel einer durch die einsetzende Kammeraktion in ihrem Abstieg verdeckten Vorhofendschwankung darstellt. Das innerhalb des Herzblocks von der sonst nachfolgenden Kammeraktion isolierte h zeigt auch keinerlei Tendenz abzufallen, sondern verläuft nach seinem Anstieg stets isoelektrisch. Dies dürfte nach meinem Dafürhalten in dem gegenüber anderen Tieren wesentlich verschiedenen anatomischen Verhältnis zwischen dem Reizleitungssystem und dem Herzen liegen.

Ergebnisse.

A. Unter dem Einfluß steigender Dosen Digalen bezw. Strophantin kommt es im Ekg. des Rindes erst zu geringer Steigerung, dann Verlangsamung (Halbrhythmus), zuletzt hochgradiger Beschleunigung der Schlagfrequenz.

Dabei nehmen die Ausschläge zu, verkleinern sich nur im Stadium des Vorhofflimmerns und erfahren zuletzt eine abnorme Vergrößerung.

Die Strecke h verkürzt sich anfänglich bisweilen und verlängert sich dann bis zur einsetzenden Beschleunigung konstant.

Innerhalb der Digitaliswirkung zeigt sich ein häufiger Wechsel der Phasen von F.

Die durch Digitalis bezw. Strophantin bedingten Rhythmusanomalien sind: Verschärfung der Sinusarrhythmie, Vorhofflim-

mern, partieller Block, Extrasystolen, Arrhythmien und aurikuläre und ventrikuläre Tachykardien.

Der Tod erfolgt durch Kammerfflimmern. Die Todesdosis beträgt für Digalen 200—220 ccm, für Strophantin 30 ccm.

B. Eine Fortsetzung der durch Block isolierten Strecke h in Form einer Vorhofendschwankung, eines weiteren Anstiegs oder folgenden Abfalls war nicht zu beobachten.

An dieser Stelle möchte ich zugleich dem Direktor der Medizinischen Tierklinik, Herrn Professor Dr. Nörr, für die Überlassung des Themas und die Bereitstellung des Rindermaterials, wie auch für seine weitgehende Unterstützung meiner Arbeit meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

Schrifttum.

1. de Boer, S., Die Physiologie und Pharmakologie des Flimmerns. 1923.
2. Brugsch, H., Lehrbuch der Herz- und Gefäßerkrankungen. Berlin 1929.
3. Coelho, F., Einfluß der Digitalis auf die T-Zacke des Ekg. Arch. f. Kreislaufforschung, Jg. 25, H. 6.
4. Dressler, W., Klinische Elektrokardiographie, Berlin 1932.
5. Edens, E., Krankheiten des Herzens und der Gefäße. 1929.
6. Ellenberger u. Scheunert, Lehrbuch der vergleichenden Physiologie der Haussäugetiere. Berlin 1920.
7. Eschinger, Zur Digitalistherapie. Therapie der Gegenwart 1932. H. 4.
8. Fischer, Über Aufnahme, Bindung und Abbau von Digitalisstoffen Arch. f. exp. Pathologie 1928.
9. Fränkel, A., Über die Digitaliswirkung am gesunden Menschen. Münch. Med. Wochenschr. H. 32, 1905.
10. Fröhner, E., Arzneimittellehre für Tierärzte. Stuttgart 1921.
11. Fröhner, E., Lehrbuch der Toxikologie für Tierärzte. Stuttgart 1919
12. Gabler, H., Entwicklung und Ergebnisse der neueren elektrokardiographischen Technik. Ztschr. f. Kreislaufforschung 1933, H. 8.
13. Gottlieb, C. u. Magnus, R., Digitalis und Herzarbeit. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. 1904, Bd. 51, S. 30.
14. Herles, Fr., Einfluß der Digitalis auf das Ekg. Ztschr. f. Kreislaufforschung 1931, H. 15.
15. Hoffmann A., Erkrankungen des Herzens und der Gefäße. 1920.
16. Hoffmann A., Zur Deutung des Ekg. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiologie 1933.
17. v. Hoesslin, Die zeitlichen Verhältnisse der bei Vorhofflimmern auftretenden Extrasystolen. Ztschr. f. Kreislaufforschung 1933, H. 20.
18. Lautenschlager, O., Grundlagen der Aufnahmetechnik des Ekg. von Pferd und Rind und ihre Ergebnisse. Diss. Gießen 1928.

19. Lewis Th., Herzkrankheiten, 1935.
20. Loewy, Th., Wiener Klin. Wochenschr. 1906, H. 19.
21. Meeser, H., Zur normalen Histologie des Reizleitungssystems und zu seinen Störungen. Ztschr. f. Kreislaufforschung 1935, H. 2.
22. Meyer, H. u. Gottlieb, R., Die experimentelle Pharmakologie, Berlin-Wien 1921.
23. Mies, H., Wirkung des Strophantins Ztschr. f. Kreislaufforschung 1931, Nr. 14.
24. Mosler, E. u. Sachs, H., Zur Ableitung des Ekg. mit Nadelelektroden. Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 32.
25. Neukirch, P., Die Digitalis und ihre therapeutische Anwendung, Berlin 1923.
26. Nicolai u. Simons, Zur Klinik des Ekg. Med. Klin. 1909, Nr. 5.
27. Nörr, J., Elektrokardiogrammstudien am Rind. Ztschr. f Biol. 1921. Bd. 73, S. 129.
28. Nörr, J., Ueber Herzstromkurvenaufnahmen an Haustieren. Zur Einführung der Elektrokardiographie in die Veterinärmedizin. Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilkunde 1922, Bd. 48, S. 85.
29. Romberg, J., Krankheiten des Herzens und der Blutgefäße. München 1925.
30. Rothberger, C. J., Rhythmik und Koordination des Herzens. München 1931.
31. Rothberger, C. J. u. Goldenberg, M., Beiträge zur Kenntnis der Strophantinbigeminie. Ztschr. f. Kreislaufforschung 1931, H. 14.
32. Rothberger, C. J., Ueber das Wesen der Extrasystolie. Ztschr. f. Kreislaufforschung 1927, H. 8.
33. Samojloff, A., Weitere Beiträge zur Elektrophysiologie des Herzens. Pflügers Arch. f. d. ges. Phys. Bd 135.
34. Schellong, F., Der Einfluß der Digitalis auf die Refraktärphase der Erregbarkeit und Erregungsgröße des Herzmuskelelements. Ztschr. f. exper. Med. 1932, Bd. 75.
35. Schliomensum, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. 1910, Bd. 63.
36. Seel, H, Der neueste Stand der Digitalisforschung. Spez. Path. u. Therapie inn. Krankh. 1930, I. Ergänzungsband.
37. Straub, H., Einfluß des Strophantins, Adrenalins und Muskarins auf die Form des Ekg. Ztschr. f. Biol. Bd 53, H. 3 u. 4.
38. Straub, W., Die Digitalisgruppe. Aus H Heffler, Handb. d. experim. Pharmak. Berlin 1924.
39. Weese, H., Digitalisverbrauch und Digitaliswirkung im Warmblüter. Arch. f. exper. Path. Bd. 150, Nr. 14, 1930.
40. Weese, H., Digitalisdosierung. Deutsche Med Wochenschrift 1931, Nr. 15.

41. Weizäcker, Mechanismus der Bindung, 1913.
42. Wenkebach u. Winterberg, Die unregelmäßige Herztätigkeit. Leipzig 1927.
43. Winternitz, M., Die Digitaliswirkung auf das menschliche Ekg. Ztschr f. Kreislaufforschung 1931, Nr. 14.

Lebenslauf.

Am 30. Juli 1907 wurde ich als Sohn des damaligen Eisenbahnexpeditors Julius Friedrich Mayer in Röthenbach bei Lindau geboren. Dort verbrachte ich meine Kindheit und Volksschulzeit. Später besuchte ich dann die Real- bezw. Oberrealschule in Lindau, Augsburg, Neu-Ulm und Ulm a. D. und erlangte im Frühjahr 1929 die Mittelschulreife. Am 2. Mai 1929 immatrikulierte ich mich an der Ludwig-Maximilians-Universität München als Studierender der Tierheilkunde und legte auch dort nach 3 bezw. 4 Semestern die tierärztliche Vorprüfung ab. Fünf Halbjahre später, im Dezember 1933 bestand ich dann die veterinärmedizinische Fachprüfung und seit Juni 1934 bin ich an der Tierärztlichen Fakultät der Universität mit der Ausarbeitung meiner Promotionsarbeit beschäftigt.

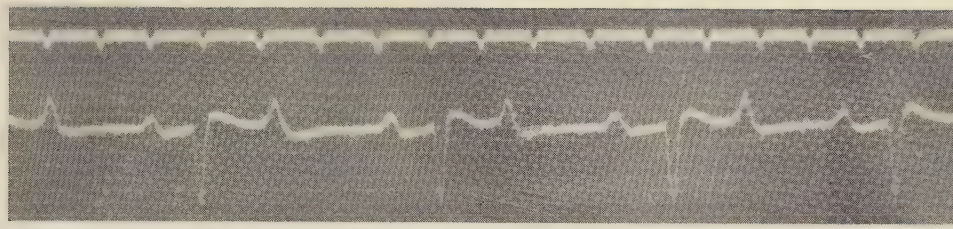

Abb. 1.

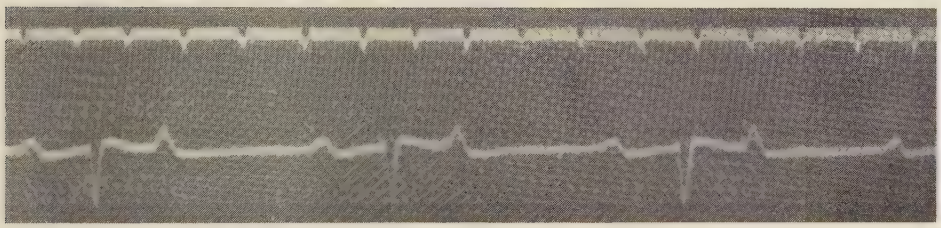

Abb. 2.

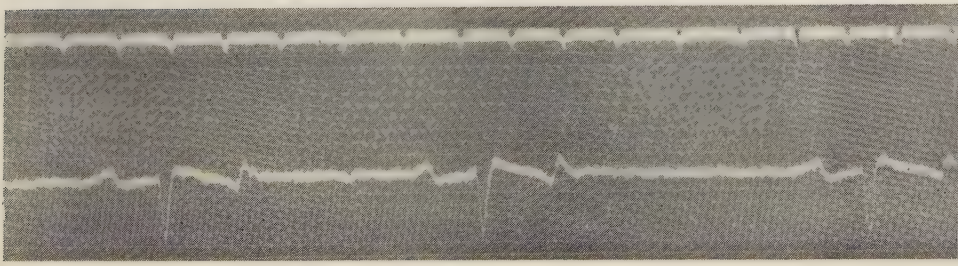

Abb. 3

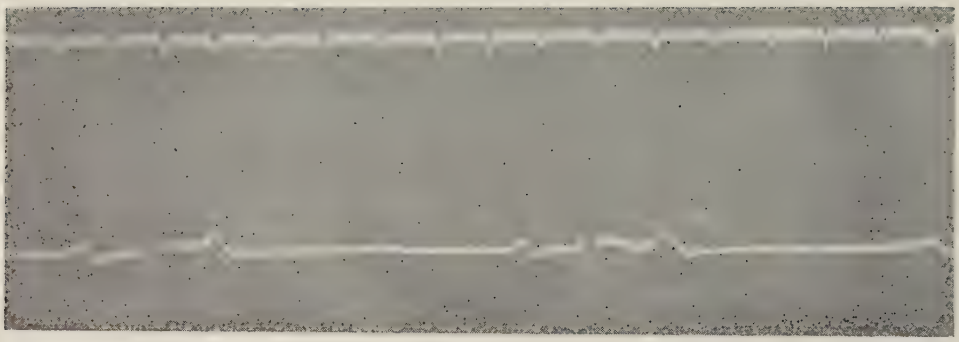

Abb. 4

Abb. 5.

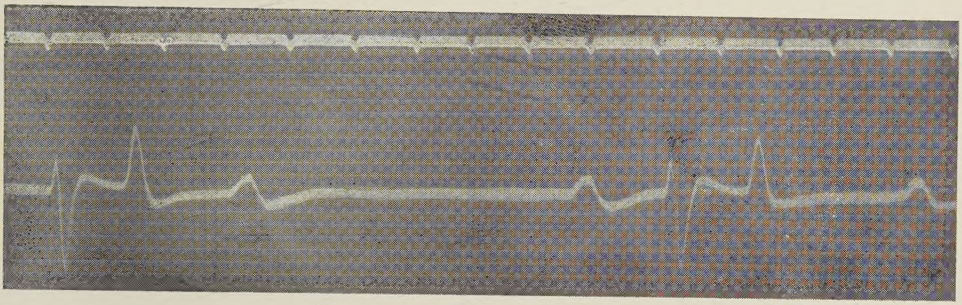

Abb. 6.

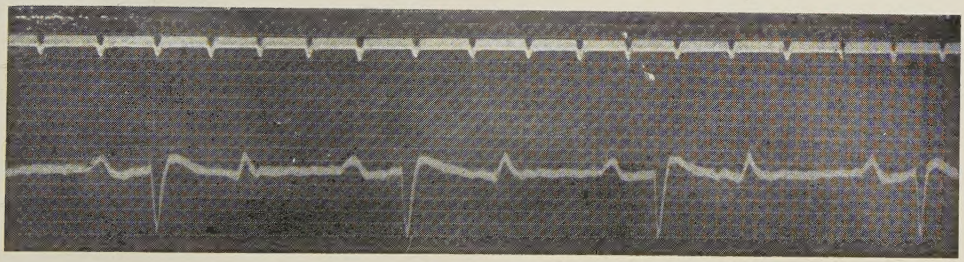

Abb. 7.

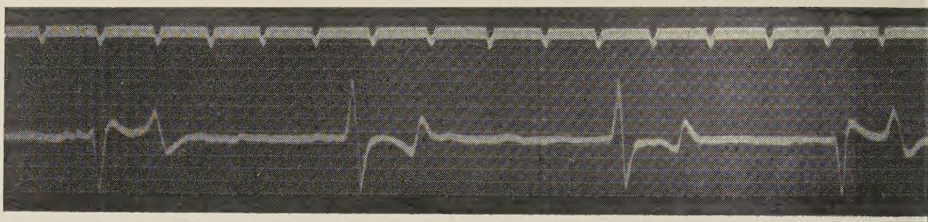

Abb. 8

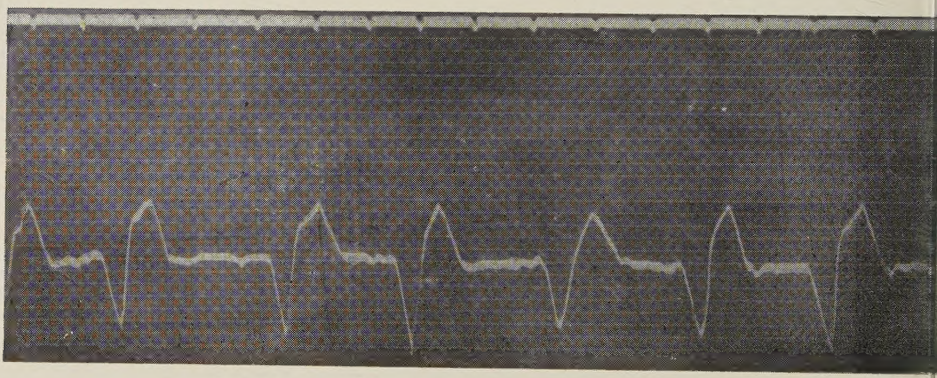

Abb. 9.

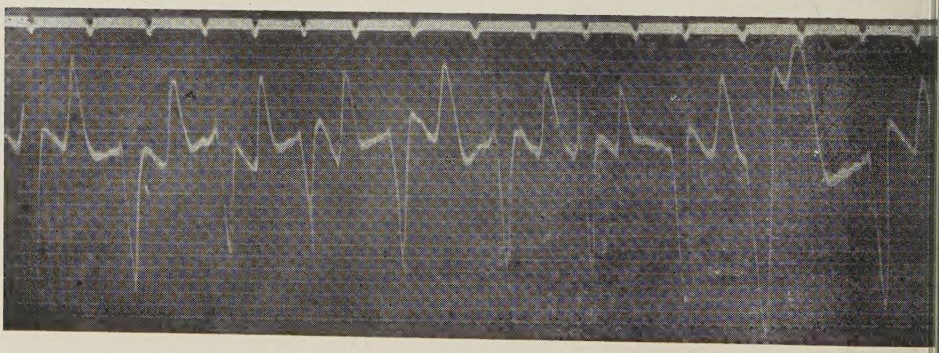

Abb. 10.